

สมการทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีของประชาชน ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ประเทศไทย

สุพจน์ คำสะอาด¹, สุพรรณิ-ศรีอำพร พรหมเทศ², ไพบูลย์ สิทธิธาวร³, ภัทรวดี วัฒนศัพท์⁴, ณรงค์ จันทร์แก้ว,
นพดล พิมพ์จันทร์⁶, ศิริพร คำสะอาด⁷, สุรพล เวียงนนท์⁸

¹หน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ²ภาควิชาระบาดวิทยา ³ภาควิชาปรสิตวิทยา ⁴ภาควิชา โสต ศอ นาสิกและลาริงคัลวิทยา
⁵ภาควิชาศัลยศาสตร์ ⁶สถานอนามัยบ้านยางบ่ออี่ อำเภอชุมพลบุรี จังหวัดสุรินทร์ ⁷ภาควิชาชีวสถิติและประชากรศาสตร์
⁸คณะสาธารณสุขศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น ⁸ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

Predictive Statistical Model for the Risk of Cholangiocarcinoma in Northeast Thailand

Supot Kamsa-ard¹, Supanee Sriamporn Promthet², Paiboon Sithithaworn³, Patravoot Vatanasapt⁴,
Narong KhuntiKao⁵, Noppadol Pimchan⁶, Siriporn Kamsa-ard⁷, Surapon Wiangnon⁸

¹Cancer unit, Srinagarind Hospital, ²Department of Epidemiology, ⁷Biostatistics and Demography, Faculty of
Public Health, ³Department of Parasitology, ⁴Otorhinolaryngology, ⁵Surgery, ⁶Banyangbor-e Primary Care
Unit, Chumpol Buri District, Surin Province, ⁸and Paediatrics, Faculty of Medicine Khon Kaen University,

หลักการและวัตถุประสงค์: มะเร็งท่อน้ำดี เป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดของคนไทย โดยเฉพาะคนไทยที่อาศัยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ การป้องกันไม่ให้เกิดโรคมะเร็ง ยังเป็นประเด็นที่สำคัญมากกว่าประเด็นอื่นๆ การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องในรูปของค่าคะแนนสะสมที่สามารถใช้ทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี ในชุมชนภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ แบบ nested case-control study ของหน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จากฐานข้อมูลการศึกษาระยะยาวไปข้างหน้า (The Khon Kaen Cohort Study, KKCS) ในปี พ.ศ. 2550 พบผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษาค้นคว้าจำนวน 108 คน และได้สุ่มเลือกกลุ่มควบคุมจำนวนเท่ากับกลุ่มผู้ป่วยรายคน ในอัตราส่วน 1:1 โดยการจับคู่ (matching) เพศ อายุ และระยะเวลาที่เข้าสู่การศึกษา

ผลการศึกษา: ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์และสมการทำนายการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีที่เหมาะสมคือ logit (มะเร็งท่อน้ำดี) = 0.69 X (ผลการตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิใบไม้ตับ) สมการดังกล่าวสามารถทำนายการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีได้ในระดับน้อยคือ ทำนายได้เพียงร้อยละ 56.48 (95%CI: = 51.25-61.71)

Background and Objective: Cholangiocarcinoma (CHCA) is the most common cancer in Thai people especially in the Northeast of Thailand. Primary prevention is very important for CHCA control. This study attempted to find the exposures associate with CHCA in order to develop a predictive statistical model for CHCA in people in Northeast Thailand.

Methods: This study was carried out in 2007 as a nested case-control study within the Khon Kaen cohort study at Cancer Unit, Khon Kaen University. The cohort recruitment was performed during 1990 to 2001. There were 108 CHCA cases occurred in the cohort and individual matched control was randomly selected for each case (1:1), matched by age, sex and date of recruitment to the cohort.

Results: For the predictive model, was: logit (CHCA) = 0.69 X *Opisthorchis Viverrini*, OV (egg in stool finding) with the precision of 56.48% (95%CI:= 51.25-61.71), sensitivity 54.02% (95%CI: = 46.32 - 61.59), specificity 66.67% (95%CI: = 50.45 - 80.43), positive predictive value 87.04% (95%CI:=79.21-92.73) and negative predictive value 25.93% (95%CI:=17.97-5.25).

มีค่าความไว ร้อยละ 54.02 (95%CI: =46.32-61.59) ค่าความจำเพาะ ร้อยละ 66.67 (95%CI:=50.45-80.43) ค่าการทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นบวก ร้อยละ 87.04 (95%CI:=79.21-92.73) และให้ค่าการทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ ร้อยละ 25.93 (95%CI:=17.97-5.25) และให้ค่าความแม่นยำในการทำนายร้อยละ 56.48

สรุป: สมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการศึกษาในครั้งนี้ ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับซึ่งจำเป็นอย่างยิ่งที่จะทำการควบคุมให้ได้ผล เพื่อลดอุบัติการณ์โรคมะเร็งท่อน้ำดี

คำสำคัญ: มะเร็งท่อน้ำดี ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี การทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี

Conclusion: The results of this study suggested that OV infestation has high association with CHCA. To reduce the incidence of CHCA, liver fluke control is priority work for health policy.

Keywords: Cholangiocarcinoma, Risk factors for cholangiocarcinoma, Predictive model for cholangiocarcinoma

บทนำ

ในปัจจุบัน เป็นที่ยอมรับแล้วว่ามะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และเป็นองค์ประกอบที่สำคัญที่ทำให้มะเร็งตับมีอุบัติการณ์สูงเป็นอันดับหนึ่งของประเทศไทย โดยเฉพาะในจังหวัดขอนแก่นมีมากถึง 84.6 และ 36.8 ต่อประชากร 100,000 คน ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ¹ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในประเทศตะวันตก ความแตกต่างระหว่างอุบัติการณ์มะเร็งท่อน้ำดี มีปัจจัยหลายอย่าง เช่น สิ่งแวดล้อม ฝาพันธุ์ และปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็ง เป็นต้น พยาธิใบไม้ตับ (*Opisthorchis viverrini*, OV) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี² การติดเชื้อในชุมชนส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อพยาธิซ้ำบ่อยๆ ดังนั้นจึงมีการใช้ยารักษาพยาธิอยู่เป็นประจำ ส่งผลให้ความชุกของพยาธิใบไม้ตับ OV และโรคมะเร็งท่อน้ำดีจึงพบมากที่สุดในภูมิภาคนี้³⁻⁵ แม้จะมีโครงการรณรงค์ควบคุมโรคนี้ทำให้ความชุกของโรคพยาธิใบไม้ตับ ลดลงจาก ร้อยละ 34.0 เป็น ร้อยละ 22.0 และ 18.6 ในปี พ.ศ. 2524 2534 และ 2536 ตามลำดับ แต่ความชุกของโรคนี้ยังคงสูงอยู่⁶ มีเหตุผลสนับสนุนว่าการเกิดโรคพยาธิใบไม้ตับ สัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี ทั้งจากการทดลองในสัตว์ทดลอง⁷ และจากคนที่เป็โรคพยาธิ⁸ และ OV ยังจัดเป็น class I carcinogen ในประเภทเชื้อชีวภาพที่มีผลต่อการเกิดมะเร็ง

การระบาดของพยาธิใบไม้ตับตามปกติ นิยมวัดเป็นร้อยละของการติดเชื้อหรืออัตราชุก และความหนาแน่นของการติดเชื้อ ซึ่งในแต่ละท้องถิ่นหรือหมู่บ้านทั่วไป มักจะมีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการทั้งคนและสิ่งแวดล้อม และยังพบว่าในแต่ละหมู่บ้าน อัตราการติดเชื้อ

จะแปรผันตามอายุของประชากร โดยจะมีอัตราเพิ่มขึ้นช้าหรือเร็วตามอายุ ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการระบาดในแต่ละท้องถิ่น⁹ นอกจากนี้การศึกษาในเชิงปริมาณในชุมชนชนบท¹⁰ และการผ่าศพผู้เสียชีวิต¹⁰ สนับสนุนว่าจำนวนไข่พยาธิในอุจจาระ (ความหนาแน่น) เป็นตัวชี้วัดเชิงปริมาณที่สะท้อนถึงจำนวนพยาธิในตับได้ดีในระดับที่ยอมรับได้ ความหนาแน่นนี้ยังบ่งบอกถึงโอกาสที่จะมีความผิดปกติของท่อน้ำดี และตัวบวมถึงโรคมะเร็งท่อน้ำดีด้วย¹¹⁻¹³ นอกจากนี้ยังพบว่าการค้นหาตัวบ่งชี้ทางอิมมูโนวิทยาในคนที่มีความหนาแน่นของการติดเชื้อพยาธิมาก ซึ่งมักเป็นคนที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีด้วยนั้น มีแนวโน้มว่าระดับ IgG4 ต่อทั้ง excretory-secretory และ crude somatic antigen ของพยาธิใบไม้ตับมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับปริมาณไข่ในอุจจาระ นอกจากนี้ระดับ IgG4 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มีพยาธิจะมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีพยาธิ¹⁴ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับความเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีของแต่ละปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับประวัติการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ความรุนแรงของการติดเชื้อ ความถี่ของการกินยาเพื่อฆ่าพยาธิใบไม้ตับ ภูมิลำเนาของผู้ที่ติดเชื้อพยาธิสภาพของระบบท่อน้ำดี ระดับ OV antibody (IgG) และเพื่อสร้างและประเมินประสิทธิภาพของสมการทำนายโอกาสเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในชุมชน

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ แบบ Nested case-control study within a cohort study โดยการศึกษาใน ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี และผู้ที่ไม่ป่วยด้วยมะเร็งท่อน้ำดี ที่เข้าอยู่ในโครงการ

Khon Kaen Cohort Study, KKCS ระหว่างปี พ.ศ. 2533-2544 ซึ่งได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มประชากรเป้าหมายในหมู่บ้าน ที่อาศัยอยู่ในอำเภอต่างๆ ครอบคลุมทุกอำเภอในจังหวัดขอนแก่น ดังรายละเอียดของ Khon Kaen Cohort Study อธิบายใน Sriamporn et al (2005)¹⁵ โดยการตรวจหาการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ความรุนแรงของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ความถี่ของการกินยาเพื่อฆ่าพยาธิใบไม้ตับ ภูมิลาเนาของผู้ติดเชื้อ ระดับแอนติบอดีของการติดเชื้อ และสถานภาพของระบบท่อน้ำดีโดยการตรวจอัลตราซาวด์ การตรวจร่างกายโดยแพทย์ และการสัมภาษณ์ จำนวนทั้งสิ้นประมาณ 24,500 คน

เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion criteria) กำหนดให้ กลุ่มศึกษาคือ ผู้ที่อยู่ในโครงการ KKCS ดังกล่าวข้างต้น และต่อมาพบว่าหลังจากเข้าร่วมโครงการอย่างน้อย 1 ปีป่วยเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดี โดยใช้วิธีการเชื่อมโยงฐานข้อมูล KKCS กับฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งชุมชนจังหวัดขอนแก่น ซึ่งทำให้สามารถสืบค้นว่ามีผู้ใดบ้างที่ป่วยเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ในการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้เกณฑ์ของการเป็นโรคตามหลักการศึกษาทางระบาดวิทยาโรคมะเร็ง คือ วินิจฉัยด้วยโรคโดยแพทย์ และมีผลการตรวจวินิจฉัยที่เชื่อถือได้ยืนยันได้แก่ผลพยาธิวิทยา (histology proven) แต่เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาในการศึกษานี้จึงกำหนดวิธียืนยันผลการตรวจโดยอัลตราซาวด์เป็นอย่างน้อย การสืบค้นหาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (case) โดยการเชื่อมโยงฐานข้อมูลได้ดำเนินการในปี 2550 ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่อยู่ในการศึกษานี้จึงเป็นผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งในช่วงปี 2533 - 2549 และกลุ่มควบคุมคือ ผู้ที่อยู่ในโครงการ KKCS ที่เหลือที่ไม่เป็นผู้ที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับหรือมะเร็งท่อน้ำดี โดยมีเพศเดียวกับผู้ป่วย อายุห่างกันไม่เกิน 3 ปี และช่วงเวลาเข้าสู่การศึกษาเดียวกัน (date of recruitment into the cohort study) (ห่างกันไม่เกิน 3 เดือน) โดยสัดส่วนระหว่างกลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุม เท่ากับ 1:1

การกำหนดขนาดตัวอย่าง โดยวิธีคำนวณกลุ่มตัวอย่างของการศึกษาแบบ nested case-control within the cohort study จากตารางคำนวณของ Breslow and Day (Table 7.9)¹⁶ เมื่อกำหนดค่าต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. ค่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งตับจากการมีพยาธิ (relative risk, RR) เท่ากับ 2.5 เท่าของกลุ่มควบคุม^{17,18}
2. ค่า proportion exposed ในคนทั่วไป เท่ากับ 0.30^{19,20}
3. กำหนดค่าอำนาจการทดสอบเท่ากับร้อยละ 80.0 และระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05
4. อัตราส่วนระหว่างกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม เท่ากับ 1:1

ดังนั้น ขนาดตัวอย่างจากการคำนวณข้างต้น อย่างต่ำเท่ากับ 71 รายต่อกลุ่ม สำหรับการศึกษานี้ผู้วิจัยกำหนดขนาดตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีกลุ่มละ 108 ราย เท่ากัน

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

การเก็บตัวอย่างสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เมื่อแรกเข้าร่วมโครงการครั้งแรกระหว่างปี พ.ศ. 2533-2544 ประกอบด้วยการตรวจอุจจาระ ของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา เพื่อตรวจหาเชื้อปรสิตเชิงปริมาณโดยวิธี formalin ethyl-acetate concentration technique (FECT) เจาะเลือดกลุ่มตัวอย่างที่จะศึกษา จำนวน 5 มิลลิลิตร แล้วนำมาตรวจหาระดับแอนติบอดีที่จำเพาะต่อพยาธิใบไม้ตับ (IgG) โดยวิธี indirect ELISA และทำการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง เพื่อหาความผิดปกติของโรกระบบท่อน้ำดีและตับรวมทั้งนิ่วในถุงน้ำดี

แบบสัมภาษณ์ ประกอบด้วยข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย จำนวนครั้งของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ระยะเวลาของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ความถี่ของการกินยาเพื่อรักษาพยาธิใบไม้ตับ ความรุนแรงของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ เพศและอายุ ของการติดเชื้อ ภูมิลาเนาของการติดเชื้อ

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิธีการคัดเลือกตัวแปรเข้าในโมเดลเริ่มต้น

การคัดเลือกตัวแปรเข้าสู่การวิเคราะห์เพื่อหาสมการในการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี จะพิจารณาจากผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงคร่าวละตัวแปร ซึ่งตัวแปรดังกล่าวนี้ได้พิจารณาจากองค์ความรู้และทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี และทำการทดสอบเงื่อนไขตามข้อตกลงเบื้องต้นในการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธีการถดถอยพหุลอจิสติกแล้วพบว่าทุกตัวแปรไม่ละเมิดข้อตกลงเบื้องต้น กล่าวคือ ตัวแปรตามมีมาตรการวัดแบบทวินาม ตัวแปรอิสระไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้น ตัวแปรอิสระที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องคือระดับ IgG มีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับตัวแปรตามแต่จัดแบ่งกลุ่มใหม่ตามหลักฐานทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ไม่พบการมี interaction ระหว่างตัวแปรและพิจารณาเลือกตัวแปรที่ให้ p-value จากการวิเคราะห์คร่าวละตัวแปรน้อยกว่า 0.25

2. สถิติที่ใช้วิเคราะห์

การนำเสนอข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับโรค ลักษณะผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการนำเสนอในรูปแบบตารางความถี่ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีข้อมูลต่อเนื่อง ส่วนการนำเสนอค่าร้อยละ ใช้ในกรณีข้อมูลแจกแจง การสร้างสมการทำนายความเสี่ยงการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีของประชาชน ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นๆ ในคราวเดียวกัน โดยใช้

สถิติวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณโลจิสติกแบบมีเงื่อนไข (multiple conditional logistic regression) ประกอบด้วย การจัดการข้อมูลเพื่อสร้างโมเดล การสร้างโมเดล และการประเมินความถูกต้องเหมาะสมของโมเดล โดยการหาค่าความแม่นยำในการทำนายความเสี่ยงในการเกิดโรคและค่าจุดตัด (Cut-off) ที่เหมาะสมในการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีของประชาชน ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยใช้วิธี receiver operating characteristics (ROC) curve ทำการพล็อตค่าความไว (sensitivity) และ 1-ความจำเพาะ (1-specificity) ความแม่นยำในการทำนายคำนวณจากพื้นที่ใต้เส้น ROC curve การรายงานตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี ที่ค่าจุดตัดโดยใช้ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายบวก (positive predictive value) และค่าทำนายลบ (negative predictive value) การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) = 0.05

ผลการศึกษา

1. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า (nested case control within cohort study) มีผู้ป่วยนำเข้าการศึกษาทั้งสิ้น 108 ราย จับคู่ (matching) โดยการเปรียบเทียบ อายุ เพศ และ ช่วงเวลาที่เข้าสู่การศึกษาช่วงเดียวกันกับกลุ่มควบคุม โดยอัตราส่วนระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม เท่ากับ 1:1 เก็บข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2533-2544 พบว่า อายุเมื่อเข้าร่วมโครงการในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม เฉลี่ย 56.66 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 9.42) และ เฉลี่ย 56.45 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 9.58) ตามลำดับ โดยเป็นเพศชายร้อยละ 65.74 หญิงร้อยละ 34.26 ในส่วนของพื้นที่อาศัยพิจารณาจากที่ตั้งทางภูมิศาสตร์จำแนกเป็นพื้นที่ติดแม่น้ำ คือ มีแหล่งเก็บน้ำขนาดใหญ่หรือแหล่งน้ำธรรมชาติไหลผ่าน เช่น แม่น้ำชี ลำน้ำพอง อ่างเก็บน้ำเขื่อนอุบลรัตน์ จำนวน 8 อำเภอ โดยผู้ป่วยที่มีพื้นที่ติดแม่น้ำร้อยละ 38.89 และยังพบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยจบการศึกษาระดับประถมศึกษาปีที่ 4 ร้อยละ 78.70 (ตารางที่ 1)

2. ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงคร่าวละปัจจัย

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงแบบจับคู่ (matched case analysis) คร่าวละปัจจัยกับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี พบว่าการตรวจจักษุจักษุพบไขพยาธิใบไม้ตับ ระดับ IgG และความหนาแน่นของไขพยาธิใบไม้ตับ เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) ส่วนปัจจัยอื่นๆ เช่น การช้ยา praziquantel กลุ่ม

อายุเมื่อเป็นมะเร็ง พื้นที่อาศัย ระดับการศึกษา ระยะเวลาหลังจากกินยาครั้งสุดท้าย มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value > 0.05) (ตารางที่ 2)

3. ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยง เมื่อคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นและการหาสมการ ในการทำนายโดยวิธีการถดถอยพหุคูณโลจิสติกแบบมีเงื่อนไข (multiple conditional logistic regression)

การวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณโลจิสติกแบบมีเงื่อนไขแบบมีขั้นตอน (stepwise method) เพื่อสร้างสมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี ที่มีตัวแปรในสมการน้อยที่สุด และมีอำนาจในการทำนายมากที่สุด พบว่าในแบบสุดท้าย (final model) มีเพียงตัวแปรเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งระดับ และมีความสำคัญสูงสุดในการทำนายการเกิดโรคมะเร็งระดับ คือ ผลการตรวจจักษุจักษุพบไขพยาธิใบไม้ตับ กล่าวคือผู้ที่มีผลการตรวจจักษุจักษุพบไขพยาธิใบไม้ตับจะมีโอกาสเสี่ยงเป็น 2 เท่าของผู้ที่ตรวจจักษุจักษุแล้วไม่พบไขพยาธิใบไม้ตับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted mOR = 2.00, 95%CI:= 1.05-3.80) (ตารางที่ 3)

4. สมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี

สมการทำนายโอกาสการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี จากผลการวิเคราะห์หาตัวแปรที่มีความสัมพันธ์และสามารถจำแนกโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้สมการที่เหมาะสมคือ logit (มะเร็งท่อน้ำดี) = 0.69 X (ผลการตรวจจักษุจักษุพบไขพยาธิใบไม้ตับ) โดยแทนค่าผลการตรวจจักษุจักษุแล้วพบไขพยาธิใบไม้ตับเท่ากับ 1 และแทนค่าเท่ากับ 0 ถ้าไม่พบไขพยาธิใบไม้ตับ เมื่อพิจารณาความสามารถในการทำนายของสมการนี้จากพื้นที่ใต้โค้ง อาร์ โอ ซี (area under ROC curve; AUC) พบว่าสมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้ในระดับน้อย คือ ทำนายได้เพียงร้อยละ 56.48 (95%CI:=51.25-61.71) ณ จุดตัดเท่ากับ 1 มีค่าความไว ร้อยละ 54.02 (95%CI:= 46.32- 61.59) ค่าความจำเพาะ ร้อยละ 66.67 (95%CI:=50.45-80.43) ค่าการทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นบวก ร้อยละ 87.04 (95%CI: 79.21-92.73) (รูปที่ 1) และให้ค่าการทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ ร้อยละ 25.93 (95%CI:=17.97-5.25) และให้ค่าความแม่นยำในการทำนายร้อยละ 56.48 (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

ในประเทศไทยการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ case-control study และ descriptive study^{17,18,22} ส่วนการศึกษาแบบไปข้างหน้า (cohort study) ซึ่งเป็นการศึกษาที่เก็บรวบรวมข้อมูลก่อนที่จะเกิดโรค ยังมีผู้ศึกษาน้อย ได้มีการรายงาน

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละ ลักษณะทั่วไป จำแนกตามกลุ่มตัวอย่าง

| ตัวแปร | กลุ่มศึกษา (n= 108): n (ร้อยละ) | กลุ่มควบคุม (n = 108): n (ร้อยละ) |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. เพศ | | |
| ชาย | 71 (65.74) | 71 (65.74) |
| หญิง | 37 (34.26) | 37 (34.26) |
| 2. อายุเมื่อเข้าโครงการ (ปี) | | |
| น้อยกว่า 50 ปี | 27 (25.00) | 27 (25.0) |
| 51-55 ปี | 22 (20.37) | 18 (16.67) |
| 56-60 ปี | 20 (18.51) | 24 (22.22) |
| มากกว่า 60 ปี | 39 (36.11) | 39 (36.11) |
| ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) | 56.66 (9.42) | 56.45 (9.58) |
| ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด:ค่าสูงสุด) | 57.00 (31:79) | 57.00 (30:79) |
| 3. อายุเมื่อเป็นมะเร็ง (ปี) | | |
| น้อยกว่า 55 ปี | 32 (29.63) | |
| 56-60 ปี | 19 (17.59) | |
| 61-65 ปี | 27 (25.00) | |
| มากกว่า 65 ปี | 30 (27.78) | |
| ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) | 60.8 (9.5) | |
| ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด:ค่าสูงสุด) | 61 (36:86) | |
| 4. พื้นที่อาศัย | | |
| ไม่ติดแม่น้ำ | 66 (61.11) | 65 (60.19) |
| ติดแม่น้ำ | 42 (38.89) | 43 (39.81) |
| 5. ระดับการศึกษา | | |
| ไม่ได้เรียน | 9 (8.33) | 11 (10.19) |
| จบประถมต้น (ป. 4) | 85 (78.70) | 90 (83.33) |
| จบประถมปลาย (ป. 6 หรือ ป. 7) | 9 (8.33) | 2 (1.85) |
| สูงกว่าประถมปลาย (ม.1 หรือ ม. 3) | 5 (4.63) | 5 (4.63) |
| 6. รายได้เฉลี่ยครอบครัวต่อปี (บาท) | | |
| น้อยกว่า 10,000 บาท | 20 (18.5) | 23 (21.3) |
| 10,001 ถึง 20,000 บาท | 33 (30.6) | 40 (37.0) |
| 20,001 ถึง 30,000 บาท | 27 (25.00) | 24 (22.3) |
| มากกว่า 30,000 บาท | 28 (25.90) | 21 (19.4) |
| ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) | 27,205.6 (26326.4) | 23,544.4 (31787.5) |
| ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด:ค่าสูงสุด) | 24,000 (600:180,000) | 18,000 (2400: 31,200) |
| 7. สถานภาพ | | |
| โสด | 1 (0.93) | 3 (2.78) |
| สมรส | 85 (78.70) | 87 (80.56) |
| หย่า แยก | 7 (6.48) | 6 (5.56) |
| ม่าย | 15 (13.89) | 12 (11.11) |

ตารางที่ 2 ผลของปัจจัยต่างๆ ต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี โดยไม่คำนึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น

| ตัวแปร | จำนวนคู่ | Cases+ Control- | Case- Control+ | OR | 95%CI | p-value ¹ |
|---|----------|--------------------|-------------------|-----------|--------------------|----------------------|
| 1. การใช้ยา praziquantel ไม่เคย มากกว่า 1 ครั้ง | 108 | 19 | 14 | 1 1.35 | - 0.64 - 2.92 | - 0.384 |
| 2. ผลการตรวจจุลจากระ ไม่พบ OV พบ OV | 108 | 28 | 14 | 1 2.00 | - 1.02 - 4.11 | - 0.031 |
| 3. ความหนาแน่นของไข่ OV 1-6,000 ฟอง มากกว่า 6,000 ฟอง | 108 | 8 | 1 | 1 8.00 | - 1.07 - 354.96 | - 0.019 |
| 4. ระดับ IgG น้อยกว่า 0.272 มากกว่าหรือเท่ากับ 0.272 | 80 | 12 | 24 | 1 0.50 | - 0.23 - 1.03 | - 0.045 |
| 5. กลุ่มอายุเมื่อเป็นมะเร็ง น้อยกว่า 50 ปี 50 ปีขึ้นไป | 108 | 4 | 2 | 1 2.00 | - 0.28 - 22.14 | - 0.414 |
| 6. พื้นที่อาศัยติดแม่น้ำ ไม่ติดแม่น้ำ ติดแม่น้ำ | 108 | 10 | 9 | 1 1.11 | 0.40 - 3.09 | 0.819 |
| 7. ระดับการศึกษา ไม่ได้เรียนหรือจบประถมต้น จบประถมปลายขึ้นไป | 108 | 12 | 5 | 1 2.4 | - 0.68 - 8.69 | - 0.089 |
| 8. ระยะเวลาหลังจากกินยาครั้ง สุดท้าย น้อยกว่าหรือเท่ากับ 36 เดือน มากกว่า 36 เดือน | 25 | 3 | 1 | 1 3.00 | - 0.24 - 157.49 | - 0.317 |

¹ ค่า p-value จาก McNemar Chi-square test

ตารางที่ 3 ผลของปัจจัยต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี โดยการวิเคราะห์แบบพหุ (multiple conditional logistic regression)

| ตัวแปร | Coefficient | S.E. | Adj. mOR | 95% CI | p-value |
|--|-------------|------|-----------|-------------|---------|
| ผลการตรวจจุลจากระ ไม่พบ OV พบ OV | 0.69 | 0.33 | 1 2.00 | 1.05 - 3.80 | 0.034 |

Log likelihood = -72.481

Pseudo R² = 0.0318

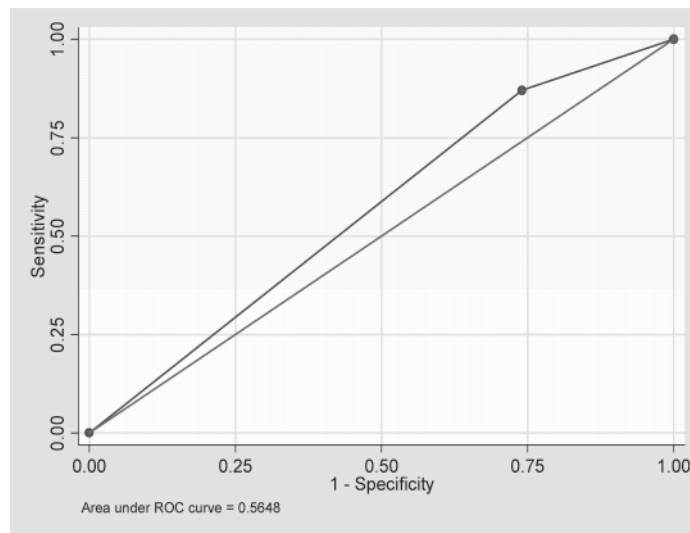
ตารางที่ 4 ผลการทดสอบความแม่นยำในการทำนายของสมการ

| Cut of Point | Area under ROC | Sensitivity (%) (95% CI) | Specificity (%) (95% CI) | PPV (%) (95% CI) | NPV (%) (95% CI) | Accuracy (%) |
|--------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|------------------|--------------|
| ≥ 156.48 | 54.02 (51.25-61.71) | 66.67 (46.32-61.59) | 87.04 (50.45-80.43) | 25.93 (79.21-2.73) | (17.97-5.25) | 56.48 |

Prevalence ของการศึกษาครั้งนี้ = 50.00% (95% CI: 43.14- 56.86)

PPV = Positive predictive value

NPV = Negative predictive value



รูปที่ 1 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าความไว และ 1- ค่าจำเพาะของข้อมูล

การศึกษาลักษณะเดียวกันนี้หนึ่งเรื่องโดย Poomphakwaen et al. (2009)²¹ การศึกษาครั้งนี้กลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษาเป็นตัวอย่างที่เมื่อแรกเข้าโครงการยังไม่มีหลักฐานการเจ็บป่วยที่แสดงว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ดังนั้นจึงเป็นการลดอคติจากการตอบแบบสอบถามหรือการสัมภาษณ์ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากโรคมะเร็งท่อน้ำดี มีระยะเวลากการดำเนินโรคค่อนข้างยาว และยังไม่สามารถระบุเวลาที่ชัดเจนได้ ในการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย โดย อัลตราซาวด์ อาจทำให้มีปัญหาเรื่องการจัดกลุ่ม (misclassification) ได้ แต่ด้วยความเชี่ยวชาญของแพทย์ที่ทำการวินิจฉัยจะทำให้ข้อผิดพลาดนี้ลดน้อยลง เป็นที่ยอมรับได้ ในการเลือกกลุ่มควบคุมผู้วิจัยได้ใช้เกณฑ์ในการจับคู่ (matching) โดยการเปรียบเทียบ อายุ เพศ และ ช่วงเวลาที่เข้าสู่อการศึกษาร่วมกัน นั่นก็คือเป็นผู้ที่มาจากพื้นที่อยู่อาศัยใกล้เคียงกัน เป็นข้อดีที่สามารถเปรียบเทียบผลได้ชัดเจน แต่อาจมีข้อจำกัดเรื่อง Over matching ได้ เช่นผู้ที่อาศัยอยู่พื้นที่เดียวกัน อาจมี

พฤติกรรมบางส่วนคล้ายกันได้ ซึ่งอาจทำให้ผลการศึกษาที่พบให้ค่าน้อยกว่าความเป็นจริงไปบ้าง

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี โดยการวิเคราะห์ครวาระปัจจัย ได้แก่ การตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิใบไม้ตับ ระดับ IgG และความหนาแน่นของไข่พยาธิใบไม้ตับ และผลการวิเคราะห์เชิงพหุ พบว่า ในโมเดลสุดท้ายมีเพียงตัวแปรเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีและมีความสำคัญสูงสุดในการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี คือ ผลการตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิใบไม้ตับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบ case-control study ที่ผ่านมา^{17,18,21,22}

การศึกษานี้ พบว่าระดับ OV antibody (IgG) ไม่มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{17,18,22} อาจเนื่องมาจากการแบ่งกลุ่มข้อมูล (cut-off point) ที่ต่างกัน และจากการศึกษาครั้งนี้ กลุ่มควบคุมเป็นผู้ที่มีอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วย และมาจากภูมิภานาเดียวกัน

ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า ทำให้ทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน มากเกินไป (over matching) และอาจเป็นไปได้ว่า ในกลุ่มควบคุมเหล่านั้น อาจจะเป็นผู้ที่เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี เช่นกัน ทำให้เห็นจุดแตกต่างน้อย ก็อาจเป็นเหตุผลอธิบาย ในทำนองเดียวกันกับปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่พบความสัมพันธ์

สำหรับสถานภาพของระบบท่อน้ำดีจากการตรวจอัลตราซาวด์ เมื่อแรกเข้าโครงการของกลุ่มตัวอย่าง เนื่องจากมีกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ จำนวนน้อยจึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบได้ รวมทั้ง สมการที่ได้ยังให้ผลไม่ค่อยจำเพาะ อาจเนื่องมาจากหลายประการ ดังกล่าวแล้วข้างต้น แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาในลักษณะเดียวกันในประเทศไทย ยังมีการศึกษาน้อย จึงไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้

สรุปและข้อเสนอแนะ

สมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากการศึกษาในครั้งนี้ ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ซึ่งจำเป็นอย่างยิ่งที่จะทำการควบคุมให้ได้ผล เพื่อลดอุบัติการณ์โรคมะเร็งท่อน้ำดี แต่เนื่องจาก สมการทำนายยังให้ค่าไม่แม่นยำมากนัก จึงเสนอให้มีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการการศึกษาระยะยาว (cohort study) โดยอาจปรับเปลี่ยนลักษณะของกลุ่มควบคุม หลีกเลี่ยงการจับคู่ที่มากเกินไป (over matching) เช่นแทนที่จะจับคู่ช่วงที่เข้ามาในการศึกษาช่วงเดียวกัน ก็อาจจะจับคู่โดยช่วงระยะเวลาที่ติดตาม (follow-up) ซึ่งจะทำให้ได้กลุ่มควบคุมกระจายไปในพื้นที่ต่างๆ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในครั้งนี้ ใช้เฉพาะผลการตรวจเมื่อแรกเข้าโครงการ เท่านั้น ดังนั้น ควรนำผลการตรวจจากการติดตาม (follow-up) มาพิจารณาด้วย

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาอย่างยิ่งจาก มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัย ประเภททุนอุดหนุนทั่วไป ประจำปี 2550 ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็ง และอาสาสมัครทุกท่าน ขอขอบคุณฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. Vatanasapt V, Sripa B. Liver Cancer in Thailand; epidemiology, diagnosis and control. Khon Kaen: Siriphan Press, 2000.
2. IARC Working Group. Infection with liver flukes (opisthorchis viverrini, opisthorchis felineus and clonorchis sinensis). IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.1994; 61:121-75.

3. Haswell-Elkins MR, Mairiang E, Mairiang P, Chaiyakum J, Chamadol N, Loapaiboon V, et al. Cross-sectional study of Opisthorchis viverrini infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in Northeast Thailand. Int J Cancer 1994; 59:505-9.
4. Vatanasapt V, Sripa B, Sithithaworn P, Mairiang P. Liver flukes and liver cancer. Cancer Surv, 1999; 33:313-43.
5. Sriamporn S, Pisani P, Pipitgool V, Suwanrungruang K, Kamsa-ard S, Parkin DM. Prevalence of Opisthorchis viverrini infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. Tropical Medicine and International Health, 2004; 9:588-94.
6. Jongsuksuntigul P, Imsomboon T. Epidemiology of opisthorchiasis and national control program in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998; 29:327-32.
7. Bhamarapavati N, Thammavit W, Vajrasthira S. Liver changes in hamsters infected with a liver fluke of man, Opisthorchis viverrini. Am J Trop Med Hyg 1978; 27:787-94.
8. Upatham ES, Viyanant V, Brockelman WY, Kurathong S, Lee P, Kraengraeng R. Rate of re-infection by Opisthorchis viverrini in an endemic Northeast Thai community after chemotherapy. Int JParasitol 1988; 18:643-9.
9. Haswell-Elkins MR, Sithithaworn P, Mairiang E, Elkins DB, Wongratanacheewin S, Kaewkes S, et al. Immune responsiveness and parasite-specific antibody levels in human hepatobiliary disease associated with Opisthorchis viverrini infection. Clin Exp Immunol 1991; 84:213-8.
10. Sithithaworn P, Tesana S, Pipitgool V, Kaewkes S, Pairojkul C, Sripa B, et al. Relationship between faecal egg count and worm burden of opisthorchis viverrini in human autopsy cases. Parasitology 1991; 102:277-81.
11. Elkins DB, Haswell-Elkins MR, Mairiang E, Mairiang P, Sithithaworn P, Kaewkes S, et al. A high frequency of hepatobiliary disease and suspected cholangiocarcinoma associated with heavy Opisthorchis viverrini infection in a small community in Northeast Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84:715-9.
12. Elkins DB, Mairiang E, Sithithaworn P, Mairiang P, Chaiyakum J, Chamadol N, et al. Cross-sectional patterns of hepatobiliary abnormalities and possible precursor conditions of cholangiocarcinoma associated with Opisthorchis viverrini infection in humans. Am J Trop Med Hyg 1996; 55:295-301.

13. Mairiang E, Elkins DB, Mairiang P, Chaiyakum J, Chamadol N, Loapaiboon V, et al. Relationship between intensity of opisthorchis viverrini infection and hepatobiliary disease detected by ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7:17-21.
14. Keawsook P. Study on immunological for hepatobiliary disease and cholangiocarcinoma. Master thesis of sciences in parasitology. Khon Kaen University, 2000.
15. Sriamporn S, Parkin D, Pisani P, Vatanasapt V, Suwanrungruang K, Kamsa-Ard P, et al. A prospective study of diet, lifestyle, and genetic factors and the risk of cancer in Khon Kaen Province, northeast Thailand: description of the cohort. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6:295-303.
16. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research volume II-the design and analysis of cohort studies. IARC Scientific publications No.82. Oxford : Oxford University Press; 1987: 289-313.
17. Parkin DM, Srivatanakul P, Khlai M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S, et al. Liver Cancer in Thailand. I. A case-control Study of cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 1991; 48:328-8.
18. Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, Kikukawa H, Hanai S, Uchida K, et al. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, Northeast Thailand. *Int J Cancer* 2005; 117:854-60.
19. Saowakontha S, Pipitgool V, Pariyanonda S, Tesana S, Rojsathaporn K, Intarakhao C. Field trials in the control of *Opisthorchis viverrini* with an integrated programme in endemic areas of Northeast Thailand. *Parasitology* 1993; 106:283-8.
20. Jongsuksuntigul P, Imsomboon T. *Opisthorchiasis* control in Thailand. *Acta Trop* 2003; 88:229-32.
21. Poomphakwaen K, Promthet S, Kamsa-ard S, Vatanasapt P, Chaveepojnkamjorn W, Klaewkla J, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Thailand : a nested case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10:251-8.
22. Chernrungrroj G. Risk factor for cholangiocarcinoma: a case-control study. Ph.D. Thesis, Yale University. 2000.

