

โมเดลทำนายผลจากการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยรังสี

A Prognostic model to predict the immediate results of radiation on cervical cancer

สุพจน์ คำสะอาด (Supot Kamsa-ard)¹
 วรรษัย ตังวรพงศ์ชัย (Vorachai Tangvorapongchai)²
 ศรีชัย ครุสนธิ์ (Srichai Krusun)^{2*}
 สุพรรณณี ศรีอำพร (Supanee Sriamporn)³
 กฤติกา สุวรรณรุ่งเรือง (Krittika Suwanrungruang)¹
 สุวรรณณี มหาวีร์วัฒน์ (Suwannee Mahaweerawat)⁴
 พวงแก้ว พรหมรส (Poungkaew Pomros)⁵

บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูก เป็นมะเร็งที่พบบ่อยในสตรีของประเทศไทย ในรอยโรคที่มีการลุกลามออกนอกปากมดลูก การรักษาที่ดีที่สุดที่ทำให้สามารถหายขาดจากโรคได้ยังคงเป็นการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาโมเดลที่ใช้ในการทำนายการหายและไม่หายจากมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีการรังสีรักษา และทำการทดสอบโมเดลที่ได้ โดยวิเคราะห์หาตัวแปรที่เข้าจำแนกในระดับตัวแปรพหุ (Multivariable analysis) การสร้างโมเดลได้เก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังและการทดสอบโมเดลได้เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า จากหน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทุกราย ที่มีผลทางพยาธิวิทยายืนยัน จำนวนทั้งสิ้น 1,323 ราย สำหรับสร้างโมเดล และ 73 ราย สำหรับทดสอบโมเดล พบว่าตัวแปรในโมเดลสุดท้าย (Final predictive logistic regression model) อธิบายด้วย 5 ตัวแปร คือ อายุ ประเภทของเซลล์มะเร็งระยะของโรค ขนาดของก้อนมะเร็ง และระดับฮีโมโกลบิน ผลการตรวจสอบภาวะแบบสนิทตี พบว่ามีความเหมาะสมดี (Hosmer-Lemeshow chi-square test, p-value = 0.12) มีความสามารถในการจำแนกได้ดี พื้นที่ใต้โค้ง ROC = 0.63 (95% CI: 0.60 ถึง 0.66) และประเมินโมเดลที่ได้กับข้อมูลชุดทดสอบ พบว่ามีความเหมาะสมดี (p-value = 0.77) พื้นที่ใต้โค้ง ROC = 0.61 (95% CI: 0.58 ถึง 0.64) และจากการทดสอบคุณสมบัติของโมเดลทำนาย (Assessing diagnostic performance of the model) ณ จุดตัด (Cut-off-point) 0.22 พบว่าการทำนายการหายจากมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษานั้น มี sensitivity เป็น 78.6 (95% CI: 64.7 ถึง 88.7) specificity เป็น 43.2 (95% CI: 29.3 ถึง 58.8) positive predictive value เป็น 34.0 (95% CI: 20.8 ถึง 47.9) และ negative predictive value = 84.2 (95% CI: 71.4 ถึง 93.0) การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงเครื่องมืออย่างง่ายที่มีตัวแปรที่จำเป็นและง่ายต่อการนำไปใช้ประโยชน์พอสมควรในการประเมินผลทางการรักษาผู้ป่วย

¹หน่วยมะเร็ง งานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์

²รองศาสตราจารย์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁴รองศาสตราจารย์ ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

corresponding author, e-mail: supot@kku.ac.th

Abstract

Cancer of the cervix uteri is still the most common cancer among Thai women. Currently, the best treatment for locally advanced disease, and an apparent cure in some cases, is radiation treatment. This study attempted to develop and validate a simple tool to predict the immediate result of radiation on cervical cancer. Cases of cervical cancer, based on radiation treatment data, were retrieved from the database of the Radiotherapy Unit. Retrospective data from between January 3, 1994, and December 30, 2003, yielded 1,323 cervical cancers after radiation treatment. These data were used to drive the model. Later, prospective data were collected from 74 cervical cancers between January 19, 2004 and December 23, 2005, to validate the model using Multiple Logistic Regression. The model was well-calibrated (i.e., the goodness-of-fit test, p -value= 0.12) and had fair discrimination (i.e., the area under the receiver-operating characteristics [ROC] curve=0.63 (95% CI: 60.0-66.0)). Performance in the validating sample was fair with area under the ROC curve=0.61 (95% CI: 58.0-64.0) and goodness-of-fit test, p -value= 0.77. When applied to the validation set using a cut-off point of $p>0.22$ to designate curableness of the cervical cancer by radiation, the model had respective sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of 78.6 (95% CI: 64.7-88.7), 43.2 (95% CI: 29.3-58.8), 34.0 (95% CI: 20.8-47.9) and 84.2 (95% CI: 71.4- 93.0). The results of this study demonstrate the simplicity of the tool and its fair predictive power which might be useful when doing clinical assessments.

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก สมการพยากรณ์ รังสีรักษา

Keywords: Cervical cancer Prognostic modeling Radiation therapy

บทนำ

ปัจจุบันมะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาที่สำคัญของผู้หญิงทั่วโลก โดยพบอุบัติการณ์ของโรคนี้นับถึง 16.2 คนต่อประชากรหญิง 100,000 คนต่อปี และยังพบว่าในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนามีอุบัติการณ์ที่สูงกว่ากลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว กล่าวคือพบอุบัติการณ์เท่ากับ 19.1 และ 10.3 คนต่อประชากรหญิง 100,000 คนต่อปี ตามลำดับ (Globocan, 2004) ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูก 24.7 คนต่อประชากรหญิง 100,000 คนต่อปี (Khuhaprema, et al., 2007) จากข้อมูลโรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่มีการรายงานครั้งล่าสุดปี พ.ศ. 2549 พบจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทั้งหมดจำนวน 317 คน โดยคิดเป็นร้อยละ 14.4 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด (Cancer unit, 2007) อัตราตายอย่าง

หายของผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้ ที่มีการรายงานเมื่อปี พ.ศ. 2548 เท่ากับ 4.7 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี (สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์, 2549) ซึ่งค่าที่ได้รายงานดังกล่าวอาจจะต่ำกว่าความเป็นจริง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความครอบคลุมของการรายงานสาเหตุการตาย การรักษามะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรก จะมีการตรวจติดตามเป็นระยะๆ บางรายอาจใช้การตัดด้วยห่วงไฟฟ้า (Loop electrosurgical excision procedure, LEEP) การตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวยด้วยมีด (Therapeutic conization) และการตัดมดลูกออก เป็นต้น ส่วนผู้ป่วยมะเร็งที่มีระยะลุกลาม จะทำการรักษาโดยการผ่าตัด (Surgical therapy) รังสีรักษา (Radiotherapy) เคมีบำบัด (Chemotherapy) หรือใช้วิธีการรักษาโดยหลายวิธีร่วมกัน การรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง

ปากมดลูกด้วยวิธีการที่เหมาะสม จะช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวตามสถานภาพของชีวิต (จตุพล ศรีสมบูรณ์, 2547) ส่วนการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีรักษาสามารถรักษามะเร็งปากมดลูกได้ทุกระยะของโรค ซึ่งถือว่าการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบัน จากการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา ในระยะเวลา 5 ปี พบร้อยละ 54.0 ถึงร้อยละ 62.0 (Lorvidhaya, et al., 2000; อรรวรรณ, 2541) ส่วนปัจจัยที่ผลต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกมีทั้งปัจจัยเสริมและปัจจัยร่วม เช่น ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ปัจจัยทางร่างกายของผู้ติดเชื้อ ปัจจัยทางเชื้อไวรัส (จตุพล, 2549; Sriamporn, et al., 2004; Sriamporn, et al., 2005; Chichareon, et al., 1998)

การศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบต่างๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก เมื่อพิจารณาถึงวิธีการทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์แล้วจะพบว่า มีหลายวิธีการ เช่น การศึกษาในลักษณะของการบรรยายลักษณะของผู้ป่วย (Descriptive study) และการศึกษาเพื่อหาตัวบ่งชี้ของการเป็นมะเร็ง ส่วนการศึกษาในกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบก็เป็นการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยง โดยเป็นการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว (Univariate analysis) ซึ่งแต่ละวิธีการมีจุดอ่อนและจุดแข็งแตกต่างกัน

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างสมการและทำการทดสอบสมการ (Predictive model and Validate model) ในการทำนายการหายจากการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก ภายหลังจากได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา 1 ปี จากลักษณะทั่วไป ลักษณะทางคลินิก ลักษณะของโรค และลักษณะทางกายภาพ โดยวิเคราะห์หาตัวแปรที่ใช้จำแนกในระดับตัวแปรพหุ (Multivariable analysis) กล่าวคือเป็นการสร้างสมการทางคณิตศาสตร์ที่มีตัวแปรที่จำเป็น และง่ายต่อการนำไปใช้ประโยชน์ในการทำนายการหาย จากการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าผลที่ได้จะเป็นข้อมูลที่สำคัญในการทำนายและนำไปสู่การวางแผนการรักษาโรคที่ดีขึ้นต่อไป

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาและผู้ป่วย

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ (Analytics study) เพื่อสร้างโมเดลและทำการทดสอบโมเดล ในการทำนายการหาย จากการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูกโดยวิธีรังสีรักษา โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์และได้รับการยืนยันจากผลพยาธิวิทยา (Histology proved) รวมทั้งได้เข้ารับการรักษานี้ที่หน่วยรังสีรักษา โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยได้รับความเห็นชอบทางด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (HE 480913) ข้อมูลที่ใช้ในการสร้างโมเดล (Training data set) เก็บข้อมูลย้อนหลัง ตั้งแต่วันที่ 3 มกราคม พ.ศ.2537 ถึงวันที่ 18 มีนาคม พ.ศ. 2546 จำนวนทั้งสิ้น 1,323 คน และการทดสอบโมเดล (Validating data set) เก็บข้อมูลไปข้างหน้า ตั้งแต่วันที่ 19 มีนาคม พ.ศ. 2547 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2547 จำนวน 74 คน นำเข้ามาในการศึกษาทั้งหมด โดยไม่มีการประมาณกลุ่มตัวอย่าง โดยมีลักษณะของผู้ป่วย ดังต่อไปนี้

1. ทราบผลการรักษาภายใน 1 ปีแรกหลังการรักษาโดยรังสีรักษา
2. ทราบผลการตรวจระดับฮีโมโกลบิน ระหว่างการรักษาโดยรังสีรักษา
3. ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีอย่างเดียว
4. ได้รับการรักษาแบบ radical
5. ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 50 Gy. ภายใน 25 fractions และได้รับการรักษา Intrauterine brachytherapy อีก 24 Gy. ใน 3 ถึง 4 fractions

ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วยตัวแปรต้น โดยพิจารณาตามลักษณะต่างๆ เช่น ลักษณะทางประชากร ประกอบด้วย อายุ น้ำหนัก ภูมิภาค ลักษณะของโรค ประกอบด้วย ระยะของโรค พยาธิวิทยา ชนิดของเซลล์มะเร็ง ขนาดของก้อนมะเร็ง ลักษณะทางกายภาพ ประกอบด้วยแพทย์ผู้ให้การรักษา การคลอด การตั้งครรภ์ การแท้ง ลักษณะผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย

อีโมโกลบิน ส่วนตัวแปรตาม หมายถึง ผลการรักษา ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ภายหลังจากได้รับการรักษาโดยรังสีรักษา ประกอบด้วย หายและไม่หาย (Successful or Failure) การประเมินและการวัดผลผู้ป่วย ดังกล่าว จะตรวจผู้ป่วยภายหลังจากการรักษาโดยรังสีรักษา เมื่อทำการรักษาครบภายใน 1 ปี การตรวจดังกล่าว ประกอบด้วย การตรวจ Pelvic examination การตรวจหามะเร็งปากมดลูกโดยวิธี Pap smear การตรวจผลชิ้นเนื้อ (Biopsy) ในกรณีที่สงสัยว่ามีก้อน

การนำเสนอข้อมูลและการวิเคราะห์ทางสถิติ

การนำเสนอข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับโรค ลักษณะทางกายภาพ ลักษณะผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการนำเสนอในรูปตารางความถี่ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีข้อมูลต่อเนื่อง ส่วนการนำเสนอค่าร้อยละ ใช้ในกรณีข้อมูลแจกแจง การสร้างและการทดสอบสมการ (Predictive model and Validate model) ในการทำนายการหายจากการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูกหลังการรักษาโดยรังสีรักษา โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นๆ ในคราวเดียวกัน โดยใช้สถิติวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณโลจิสติก (Logistic regression analysis) ประกอบด้วยการจัดการข้อมูลเพื่อสร้างโมเดล การสร้างโมเดล และการประเมินความถูกต้องเหมาะสมของโมเดล โดยการหาค่าความแม่นยำในการทำนายการหายจากโรคและค่าจุดตัด (Cut-off) ที่เหมาะสมในการจำแนกกลุ่มที่มีผลต่อการหายจากโรค โดยใช้วิธี Receiver operating characteristics (ROC) curve ทำการพล็อตค่าความไว (Sensitivity) และ 1-ความจำเพาะ (1-specificity)

ความแม่นยำในการทำนายคำนวณจากพื้นที่ใต้เส้น ROC curve การรายงานตัวแปรที่มีผลต่อการหาย ที่ค่าจุดตัดโดยใช้ความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) ค่าทำนายบวก (Positive predictive value) และค่าทำนายลบ (Negative predictive value) การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ STATA เวอร์ชัน 6.0 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) = 0.05

ผลการศึกษา

ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการสร้างโมเดล

ลักษณะทางประชากรของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง ที่นำมาสร้างโมเดล ในการศึกษาครั้งนี้ จำนวน 1,323 ราย จำนวนผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษามากที่สุดในปี พ.ศ. 2542 จำนวน 195 คน (ร้อยละ 14.7) มีอายุเฉลี่ย 51.0 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 10.7) ส่วนมากมีภูมิลำเนาอยู่บริเวณรอบๆ จังหวัดขอนแก่น 617 คน (ร้อยละ 46.6) โดยพบว่า มีน้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 54.4 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 10.6) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

กลุ่มตัวอย่าง ที่ใช้ทดสอบโมเดล ในการศึกษาครั้งนี้ จำนวน 74 ราย จำนวนผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษา มากที่สุดในปี พ.ศ. 2547 จำนวน 52 คน (ร้อยละ 70.3) มีอายุเฉลี่ย 55.6 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 12.3) ส่วนมากมีภูมิลำเนาอยู่บริเวณรอบๆ จังหวัดขอนแก่น 42 คน (ร้อยละ 56.8) โดยพบว่า มีน้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 54.1 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 10.8) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. จำนวนและร้อยละ ลักษณะทางประชากร ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษา โดยวิธีรังสีรักษา ที่ใช้ในการสร้างโมเดลและทดสอบโมเดล

ปัจจัยที่ศึกษา	ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ใช้ในการสร้างโมเดล		ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ใช้ในการทดสอบโมเดล	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
1. อายุ (ปี)	1,323	100.0	74	100.0
เฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	51.0 (10.7)		55.6 (12.3)	
มัธยฐาน (ค่าต่ำสุด :ค่าสูงสุด)	51.0 (17:85)		53.0 (28:83)	
2. แพทย์ผู้ทำการรักษา	1,323	100.0	74	100.0
แพทย์คนที่ 1	408	30.8	19	25.7
แพทย์คนที่ 2	359	27.1	24	32.4
แพทย์คนที่ 3	426	32.2	19	25.7
แพทย์คนที่ 4	130	9.8	12	16.2
3. ภูมิภาค	1,323	100.0	74	100.0
จังหวัดขอนแก่น	281	21.2	18	24.3
บริเวณรอบ ๆ จังหวัดขอนแก่น	617	46.6	42	56.8
จังหวัดอื่น ๆ	425	32.1	14	18.9
4. น้ำหนัก (กิโลกรัม)	1,273		74	
เฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	54.4 (10.6)		54.1 (10.8)	
มัธยฐาน (ค่าต่ำสุด :ค่าสูงสุด)	53.0 (30:120)		54.5 (28:73)	

ลักษณะของโรคของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะของโรค ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่นำมาสร้างโมเดล พบว่ามีประเภทของเซลล์มะเร็งชนิด Squamous cell carcinoma มากที่สุดจำนวน 1,100 คน (ร้อยละ 83.1) ส่วนชนิดของ Squamous cell carcinoma ส่วนมากเป็น ชนิด Non-keratinizing จำนวน 700 (ร้อยละ 63.6) เมื่อพิจารณาระยะของโรค พบว่าผู้ป่วยมะเร็ง ปากมดลูก ที่เข้ามารับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยระยะที่ 3 จำนวน 746 คน (ร้อยละ 50.4) ส่วนขนาดของก้อนมะเร็งที่พบโดยเฉลี่ยเท่ากับ 4.2 เซนติเมตร (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.6) รายละเอียดดังแสดงใน ตารางที่ 2

ลักษณะของโรค ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่นำมาทดสอบโมเดล พบว่าประเภทของเซลล์มะเร็งส่วนมากเป็นชนิด Squamous cell carcinoma จำนวน 56 คน (ร้อยละ 75.7) ส่วนชนิดของ Squamous cell carcinoma ส่วนมากเป็น ชนิด Non-keratinizing จำนวน 31 คน (ร้อยละ 5.4) เมื่อพิจารณาระยะของโรค พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่เข้ามารับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา ส่วนใหญ่เป็นระยะที่ 3 จำนวน 38 คน (ร้อยละ 78.4) ส่วนขนาดของก้อนมะเร็งที่พบโดยเฉลี่ยเท่ากับ 4.8 เซนติเมตร (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.9) รายละเอียดดังแสดงใน ตารางที่ 2

ตารางที่ 2. จำนวนและร้อยละ ลักษณะของโรค ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา ที่ใช้ในการสร้างโมเดลและทดสอบโมเดล

ปัจจัยที่ศึกษา	ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ใช้ในการสร้างโมเดล		ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ใช้ในการทดสอบโมเดล	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
1. ประเภทของเซลล์มะเร็ง	1,323	100.0	74	100.0
Squamous cell carcinoma	1,100	83.1	56	75.7
Adenocarcinoma	202	15.3	14	18.9
Others	21	1.6	4	5.4
2. ชนิดของ Squamous cell carcinoma	1,100	100.0	56	100.0
Large cell keratinizing	151	13.8	9	16.7
Non-keratinizing	700	63.6	31	55.4
Small cell	7	0.6	-	-
Unknown	242	22.0	16	28.6
3. ระยะของโรค	1,323	100.0	74	100.0
ระยะที่ 1	84	6.4	-	-
ระยะที่ 2	414	31.3	20	27.0
ระยะที่ 3	746	50.4	38	78.4
ระยะที่ 4	20	1.5	1	1.4
Unknown	59	4.5	15	20.2
4. ขนาดของก้อนมะเร็ง (เซนติเมตร)	1,133	100.0	74	100.0
ไม่มีก้อน	19	1.7	1	1.5
0.1 - 4.0	658	58.1	28	43.1
4.1 - 13.0	456	40.3	36	55.4
เฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	4.2 (1.6)		4.8 (1.9)	
มัธยฐาน (ค่าต่ำสุด :ค่าสูงสุด)	4.0 (0:13)		5.0 (0:10)	

ลักษณะทางกายภาพและทางชีวเคมีของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะทางกายภาพและทางชีวเคมีของกลุ่มตัวอย่าง ของผู้ป่วยแม่เร้งปากมดลูก ที่ใช้ในการสร้างโมเดลพบว่า มีจำนวนครั้งของการตั้งครรภ์มากกว่า 2 คนมากที่สุด จำนวน 1,088 คน (ร้อยละ 83.1) ส่วนจำนวนครั้งในการแท้ง พบว่าไม่เคยแท้ง จำนวน 707 คน (ร้อยละ 57.1) และเมื่อพิจารณาการคลอดพบว่า ผู้ป่วยแม่เร้งกลุ่มนี้มีการคลอดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้งมากที่สุด จำนวน 987 คน (ร้อยละ 76.4) ส่วนระดับฮีโมโกลบินขณะการรักษาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 10.9 กรัมต่อเดซิลิตร (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.6 กรัมต่อเดซิลิตร) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 3

ลักษณะทางกายภาพและทางชีวเคมีของกลุ่มตัวอย่าง ของผู้ป่วยแม่เร้งปากมดลูก ที่ใช้ในการทดสอบโมเดลพบว่า มีจำนวนครั้งของการตั้งครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้ง มากที่สุด จำนวน 52 คน (ร้อยละ 73.2) ส่วนจำนวนครั้งในการแท้ง พบว่า ไม่เคยแท้ง จำนวน 44 คน (ร้อยละ 65.8) และเมื่อพิจารณาการคลอดพบว่า ผู้ป่วยแม่เร้งกลุ่มนี้มีการคลอดมากกว่า 2 ครั้งมากที่สุด จำนวน 44 คน (ร้อยละ 62.0) ส่วนระดับฮีโมโกลบินขณะการรักษาโดยเฉลี่ย 10.5 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.5) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. จำนวนและร้อยละ ลักษณะทางกายภาพและทางชีวเคมี ผู้ป่วยแม่เร้งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษา โดยวิธีรังสีรักษา ที่ใช้ในการสร้างโมเดลและทดสอบโมเดล

ปัจจัยที่ศึกษา	ผู้ป่วยแม่เร้งปากมดลูก ที่ใช้ในการสร้างโมเดล		ผู้ป่วยแม่เร้งปากมดลูก ที่ใช้ในการทดสอบโมเดล	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
1. จำนวนครั้งในการตั้งครรภ์ (Gravidity)	1,309	100.0	71	100.0
ไม่เคย	14	1.0	4	5.6
1-2 คน	207	15.8	15	21.1
มากกว่า 2 คน	1,088	83.1	52	73.2
2. จำนวนครั้งในการแท้ง (Abortion)	1,237	100.0	67	100.0
ไม่เคย	707	57.1	44	65.8
เคย	530	42.7	23	34.2
3. จำนวนบุตรที่คลอด (Parity)	1,292	100.0	71	100.0
ไม่เคย หรือเคย 1-2 ครั้ง	305	23.6	27	38.0
มากกว่า 2 ครั้ง	987	76.4	44	62.0
4. ระดับฮีโมโกลบินขณะได้รับการรักษา (กรัม/เดซิลิตร)	1,281	100.0	72	100.0
< 10.0	375	29.3	28	38.9
10.1 - 12.0	558	43.6	35	48.6
12.1 - 16.6	348	27.2	9	12.5
เฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	10.9 (1.6)		10.5 (1.5)	
มัธยฐาน (ค่าต่ำสุด:ค่าสูงสุด)	11.0 (4.1:16.6)		10.5 (7.5:13.4)	

ตัวแปรทางคลินิก ที่มีผลต่อการทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น ๆ (การวิเคราะห์คร่าวละตัวแปร)

ตัวแปรที่ใช้ในการสร้างโมเดล ในครั้งนี้มีทั้งหมด 12 ตัวแปร จากการวิเคราะห์คร่าวละตัวแปร พบว่าตัวแปรแพทย์ผู้ให้การรักษา จำนวนครั้งในการตั้งครุภัณฑ์การคลอด อายุ ขนาดของก้อนมะเร็ง และระดับฮีโมโกลบินขณะได้รับการรักษา มีผลต่อการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีรังสีรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) ส่วนตัวแปรชนิดของเซลล์มะเร็ง ชนิดของ Squamous cell carcinoma ระยะของโรค ภูมิภาค จำนวนครั้งในการแท้ง และน้ำหนัก มีผลต่อการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษาอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value > 0.05) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4 และตารางที่ 5

วิธีการคัดเลือกตัวแปรเข้าโมเดลเริ่มต้น

ตัวแปรที่จะพิจารณานำเข้าโมเดลเริ่มต้น ประกอบด้วยอายุ ชนิดของเซลล์มะเร็ง ระยะของโรค ขนาดของก้อนมะเร็ง และระดับฮีโมโกลบิน โดยตัวแปรดังกล่าวได้จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง โดยคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ จากการวิเคราะห์คร่าวละปัจจัยและทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับองค์ความรู้เกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยรังสีรักษา ดังแสดงในตาราง 6

การวิเคราะห์พหุคูณโลจิสติกของโมเดลเริ่มต้น ประกอบด้วย ตัวแปรอายุ ตัวแปรชนิดของเซลล์มะเร็ง ตัวแปรระยะของโรค ตัวแปรขนาดของก้อนมะเร็ง และตัวแปรระดับฮีโมโกลบิน ผลการวิเคราะห์พบว่าตัวแปรอายุ เท่านั้น ที่มีผลต่อโมเดล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value < 0.001) รายละเอียดผลการวิเคราะห์พหุคูณโลจิสติก ดังแสดงในตาราง 7

ตารางที่ 4. ผลของปัจจัยต่างๆ ต่อการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (กรณีตัวแปรต่อเนื่อง)

ตัวแปร	จำนวน	ร้อยละของการหาย	OR	95% CI	p-value (LR)
1. อายุ (เพิ่มขึ้น 1 ปี)	1,323	-	1.02	1.02-1.04	< 0.001
2. น้ำหนัก (เพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัม)	1,273	-	0.97	0.90-1.04	0.69
3. ขนาดของก้อนมะเร็ง (เพิ่มขึ้น 1 เซนติเมตร)	1,133	-	0.87	0.80-0.96	0.004
4. ระดับฮีโมโกลบินขณะรับการรักษา (หน่วย) (เพิ่มขึ้น 1 หน่วย)	1,281	-	1.01	0.92-1.1	0.007

ตารางที่ 5. ตัวแปรต่างๆ ที่มีผลต่อการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (กรณีตัวแปรกลุ่ม)

ตัวแปร	จำนวน	ร้อยละของการหาย	OR	95% CI	p-value (LR)
1. แพทย์ผู้ทำการรักษา					< 0.001
แพทย์คนที่ 1	408	24.3	1		
แพทย์คนที่ 2	359	2.5	0.08	0.04-0.16	
แพทย์คนที่ 3	426	24.7	1.02	0.74-1.40	
แพทย์คนที่ 4	130	26.2	1.10	0.70-1.70	
2. ประเภทของเซลล์มะเร็ง					0.05
Adenocarcinoma	202	13.9	1		
Squamous cell carcinoma	1,100	19.5	1.5	0.98-2.30	
3. ชนิดของ Squamous cell carcinoma					0.63
Large cell keratinizing	151	17.9	1		
Non-keratinizing	700	19.6	1.11	0.71-1.76	
4. ระยะของโรค					0.21
ระยะที่ I+II	448	19.9	1		
ระยะที่ III+ IV	766	17.1	0.83	0.62-1.11	
5. ภูมิภาค					0.68
จังหวัดขอนแก่น	281	24.3	1		
บริเวณรอบๆ จังหวัดขอนแก่น	617	18.6	0.90	0.63-1.28	
จังหวัดอื่นๆ	425	17.7	0.84	0.57-1.24	
6. จำนวนครั้งในการตั้งครรภ์ (Gravidity)					0.002
ไม่เคยหรือเคย 1-2 ครั้ง	221	11.8	1		
มากกว่า 2 ครั้ง	1,088	20.1	1.89	1.22-2.92	
7. จำนวนครั้งของการแท้ง (Abortion)					0.28
เคย	530	17.4	1		
ไม่เคย	707	19.8	0.85	0.64-1.14	
8. จำนวนบุตรที่คลอด (Parity)					< 0.001
ไม่เคย หรือเคย 1-2 ครั้ง	305	12.1	1		
มากกว่า 2 ครั้ง	987	20.9	1.91	1.30-2.80	

ตารางที่ 6. ลักษณะของตัวแปรต่อการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา ในโมเดลเริ่มต้น จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ผลจากการวิเคราะห์ถาวรละเอียด และคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็งปากมดลูก

ตัวแปร	ประเภทของตัวแปร	ค่า p-value จากผลการวิเคราะห์ถาวรละเอียดในการศึกษานี้	กลุ่มตัวแปร
1. อายุ (ปี)	ต่อเนื่อง	< 0.001	ลักษณะทางประชากร
2. ประเภทของเซลล์มะเร็ง	แจกแจง 2 กลุ่ม	0.05	ลักษณะของโรค
3. ระยะของโรค	แจกแจง 2 กลุ่ม	0.21	ลักษณะของโรค
4. ขนาดของก้อนมะเร็ง (เซ็นติเมตร)	ต่อเนื่อง	0.004	ลักษณะของโรค
5. ระดับฮีโมโกลบิน (กรัม/เดซิลิตร)	ต่อเนื่อง	0.007	ลักษณะทางชีวเคมี

ตารางที่ 7. ผลการวิเคราะห์พหุคูณโลจิสติก ในโมเดลเริ่มต้น

ตัวแปร	Co-efficient	Standard error	OR	95% CI	p-value
1. อายุ (ปี)	0.03	0.01	1.04	1.02-1.05	< 0.001
2. ประเภทของเซลล์มะเร็ง	0.25	0.24	1.28	0.80-2.05	0.31
3. ระยะของโรค	-0.22	0.17	0.80	0.57-1.12	0.19
4. ขนาดของก้อนมะเร็ง (เซ็นติเมตร)	-0.05	0.54	0.95	0.85-1.06	0.34
5. ระดับฮีโมโกลบิน (กรัม/เดซิลิตร)	0.01	0.05	1.01	0.91-1.12	0.90
ค่าคงที่	-3.30	0.98	-	-	-

ตารางที่ 8. ตัวแปรต่างๆ ต่อการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น

ตัวแปร	Co-efficient	Standard error	OR	95% CI	p-value
1. อายุ (ทุก 1 ปีที่เพิ่มขึ้น)	0.03	0.01	1.04	1.02-1.05	< 0.001
2. ชนิดของเซลล์มะเร็ง	0.25	0.24	1.28	0.80-2.05	0.31
3. ระยะของโรค	-0.22	0.17	0.80	0.57-1.12	0.19
4. ขนาดของก้อนมะเร็ง (ทุก 1 หน่วยที่เพิ่มขึ้น)	-0.22	0.17	0.80	0.57-1.12	0.19
5. ระดับฮีโมโกลบิน (ทุก 1 หน่วยที่เพิ่มขึ้น)	0.01	0.05	1.01	0.91-1.12	0.90
ค่าคงที่	-3.30	0.98	-	-	-

ตัวแปรที่มีผลต่อการทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา ในโมเดลสุดท้าย โดยคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ (การวิเคราะห์โดยพิจารณาจากหลายปัจจัย)

จากการสร้างโมเดลพบว่าตัวแปรอายุเท่านั้นที่มีอิทธิพลต่อการทำนายการหายจากการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) ส่วนขนาดของก้อนมะเร็ง ระดับฮีโมโกลบิน ชนิดของเซลล์มะเร็ง และระยะของโรค มีอิทธิพลต่อการทำนายการหายจากมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} > 0.05$) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 8

ซึ่งโมเดลสุดท้าย อธิบายด้วย 5 ตัวแปร ในการทำนายการหายจากการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา

$$P(Y=1/X)=1/[1+\text{EXP}(-3.30+0.0.X1+0.25X2-0.22X3-0.22X4+0.01X5)]$$

โดยที่

X1 = อายุ (หน่วยเป็นปี)

X2 = ประเภทของเซลล์มะเร็ง (1= Squamous cell carcinoma, 0 =Adenocarcinoma)

X3 = ระยะของโรค (1= ระยะที่ I + II, 0 = ระยะที่ III+IV)

X4 = ขนาดของก้อนมะเร็ง (หน่วยเป็นเซนติเมตร)

X5 = ระดับฮีโมโกลบิน (ระดับฮีโมโกลบินที่ตรวจวัดได้มีหน่วยเป็นกรัมต่อเดซิลิตร)

การตรวจสอบความเหมาะสมทางสถิติของโมเดลที่ได้กับข้อมูล

ในการทดสอบความเหมาะสมของโมเดล โดยการทดสอบภาวะแนบสนิทของข้อมูล ด้วยสถิติ Hosmer-Lemeshow chi-square test พบว่าโมเดลที่ได้

มีความเหมาะสมดีกับข้อมูล ($p\text{-value} = 0.12$) และผลการทดสอบความสามารถในการทำนายของโมเดล ด้วยการสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าความไว (Sensitivity) กับค่า 1-ค่าความจำเพาะ (Specificity) พบว่าความสามารถในการทำนายของโมเดล มีความเหมาะสมดี โดยพื้นที่ใต้โค้ง ROC มีค่า เท่ากับ 0.63 (แสดงในรูปที่ 1) ณ.จุดตัด 0.22 ค่าความไว เท่ากับ 42.5 (95% CI: 39.0 ถึง 45.1) ค่าความจำเพาะเท่ากับ 74.2 (95% CI: 71.2 ถึง 76.6) ค่าการทำนายเมื่อผลการทดสอบเป็นบวก เท่ากับ 27.9 (95% CI: 24.3 ถึง 29.8) ค่าการทำนายเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ เท่ากับ 84.6 (95% CI: 81.6 ถึง 86.2)

การทดสอบโมเดล

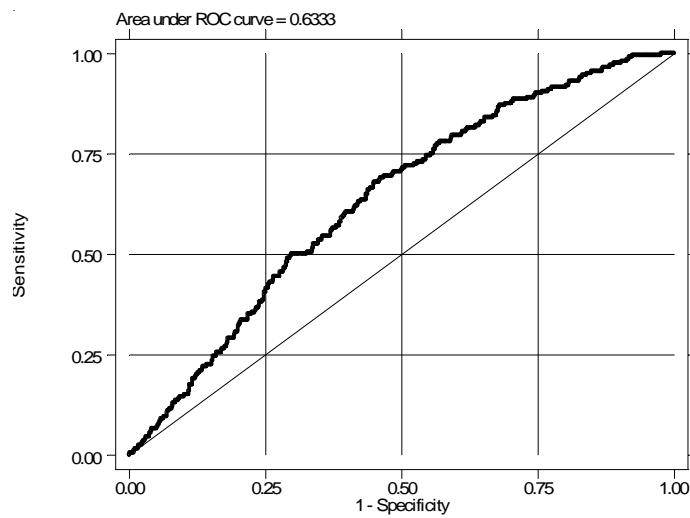
1. การทดสอบความเหมาะสมของโมเดลที่ได้กับข้อมูลชุดทดสอบด้วยสถิติ Hosmer-Lemeshow chi-square test พบว่า โมเดลที่ได้มีความเหมาะสมดีกับข้อมูล ($p\text{-value} = 0.77$)

2. ผลการทดสอบความสามารถในการทำนายของโมเดลกับข้อมูลชุดทดสอบ จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 51 ราย สามารถทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูกได้ถูกต้อง 11 ราย จากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 14 ราย (ร้อยละ 78.6) และทำนายไม่หายจากโรคมะเร็งปากมดลูกได้ถูกต้อง 16 ราย จากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 37 ราย (ร้อยละ 43.2) ดังแสดงในตารางที่ 9

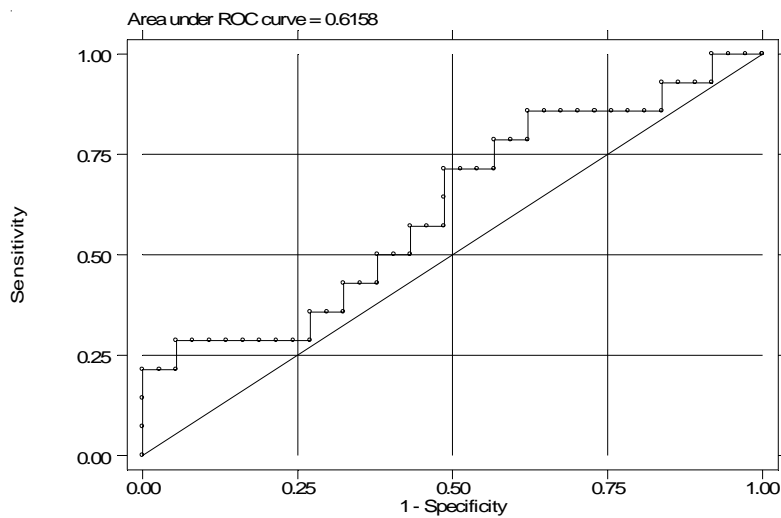
และจากการสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าความไว (Sensitivity) กับค่า 1-ค่าความจำเพาะ (Specificity) พบว่ามีความเหมาะสมดี โดยพื้นที่ใต้โค้ง ROC มีค่า เท่ากับ 0.61 (แสดงในรูปภาพ 2) ณ.จุดตัด 0.22 ค่าความไวเท่ากับ 78.6 (95% CI: 64.7 ถึง 88.7) ค่าความจำเพาะเท่ากับ 43.2 (95% CI: 29.3 ถึง 58.8) ค่าการทำนายเมื่อผลการทดสอบเป็นบวก เท่ากับ 34.4 (95% CI: 20.8 ถึง 47.9) ค่าการทำนายเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ เท่ากับ 84.2 (95% CI: 71.4 ถึง 93.0)

ตารางที่ 9. ผลจากโมเดลทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษา โดยวิธีรังสีรักษา ด้วยข้อมูลชุดทดสอบ

ผลจากการทำนายโดยใช้โมเดล	ค่ามาตรฐาน (Gold standard)		รวม
	หาย	ไม่หาย	
หายจากโรคมะเร็งปากมดลูก	11	21	32
ไม่หายจากโรคมะเร็งปากมดลูก	3	16	19
รวม	14	37	51



รูปที่ 1. กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าความไว และ 1-ค่าจำเพาะของข้อมูลชุดสร้างโมเดล



รูปที่ 2. กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าความไว และ 1-ค่าจำเพาะของข้อมูลชุดทดสอบโมเดล

การอภิปรายผล

จากคำถามการวิจัยในการศึกษานี้ ตัวแปรทางคลินิกอะไรบ้าง ที่สามารถนำมาสร้างสมการทางคณิตศาสตร์ เพื่อใช้ในการทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษาได้ จากการศึกษพบว่า มีตัวแปร 5 ตัว ที่สามารถทำนายได้ ซึ่งประกอบด้วยตัวแปรอายุ ตัวแปรประเภทของเซลล์มะเร็ง ตัวแปรขนาดของก้อนมะเร็ง ตัวแปรระยะของโรค และตัวแปรระดับฮีโมโกลบิน ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับวรรณกรรมทางการแพทย์และการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีการศึกษาทั้งในและต่างประเทศ (วรชัย, 2530; พันธ์พร, 2550; Flores et. Al, 2008; Supanee et al., 2003)

จากโมเดลทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา พบว่าค่าสัมประสิทธิ์ประเภทของเซลล์มะเร็ง มีค่าสูงที่สุด (0.25) ซึ่งแสดงว่าประเภทของเซลล์มะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา มีอิทธิพลต่อการจำแนกสูงต่อการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก

จึงได้ทดลองใช้ตัวแปรประเภทของเซลล์มะเร็งตัวเดียวกันในการทำนายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา ปรากฏว่าสามารถทำนายหายได้ถูกต้อง 11 ราย จากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 14 ราย (ร้อยละ 78.6) และทำนายว่าไม่หายได้ถูกต้อง 16 ราย จากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 37 ราย (ร้อยละ 43.2) และจากการสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าความไว (Sensitivity) กับค่า 1-ค่าความจำเพาะ (Specificity) พบว่ามีความเหมาะสมพอใช้ โดยพื้นที่ใต้โค้ง ROC มีค่าเท่ากับ 0.61 ณ จุดตัด 0.22 ค่าความไวเท่ากับ 78.6 (95% CI: 64.7 ถึง 88.7) ค่าความจำเพาะเท่ากับ 43.2 (95% CI: 29.3 ถึง 58.8) ค่าการทำนายเมื่อผลการทดสอบเป็นบวก เท่ากับ 34.4 (95% CI: 20.8 ถึง 47.9) ค่าการทำนายเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ เท่ากับ 84.2 (95% CI: 71.4 ถึง 93.0) จะเห็นได้ว่าประเภทของเซลล์มะเร็งยังไม่เหมาะที่จะใช้ทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา

ในกลุ่มที่ไม่หายเนื่องจากชนิดของเซลล์มะเร็งยังไม่จำเพาะต่อการจำแนกการหายได้

ข้อดีของการศึกษาในครั้งนี้คือ ได้มีการทดสอบโมเดลทำนายโดยรูปแบบการศึกษา (Research design) เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort study โดยข้อมูลในการสร้างโมเดลทำนาย ได้เก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ส่วนข้อมูลที่นำมาใช้ในการทดสอบโมเดล ได้เก็บรวบรวมข้อมูลแบบไปข้างหน้า ซึ่งเป็นข้อมูลคนละชุดกัน (Temporal validation) แต่ก็ยังมีข้อเสียคือข้อมูลของผู้ป่วยดังกล่าวทั้งสองชุด อยู่ในพื้นที่เดียวกัน

การศึกษาในครั้งนี้ได้เลือกใช้สถิติพหุคูณโลจิสติก (Multiple logistic regression) ในการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อสร้างโมเดลทำนาย ซึ่งมีข้อดีหลายประการในการใช้วิธีการทางสถิติในครั้งนี้ กล่าวคือไม่มีข้อกำหนดที่ยู่ยากและยังสามารถใช้วิเคราะห์ข้อมูลที่มีลักษณะตามข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์จำแนก (Discriminant analysis) ได้เป็นอย่างดี ส่วนขั้นตอนการสร้างโมเดลการคัดเลือกตัวแปรเข้าสู่โมเดลเริ่มต้น โดยคัดเลือกตัวแปรที่มีผลการวิเคราะห์ที่ละเอียด และตัวแปรที่มีความหมายทางการแพทย์ รวมทั้งการคัดเลือกตัวแปรออกจากโมเดลโดยใช้เทคนิคการเลือกแบบเฉพาะเจาะจง (Purposeful selection) โดยทั่วไปในการวิเคราะห์พหุคูณโลจิสติก สิ่งที่ควรพิจารณา คือตัวแปรที่นำเข้าสู่โมเดลเริ่มต้นต่อผลลัพธ์ต้องไม่เกินสัดส่วน 1 ต่อ 10 เพราะหากนำตัวแปรเข้ามาเกินกว่านี้จะทำให้ค่าสถิติที่คำนวณได้จะมีค่ามากเกินความเป็นจริง (Over fitting) (บัณฑิต, 2542; Altman, 1991)

จากการศึกษาพบว่าตัวแปรที่สามารถทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยวิธีรังสีรักษา ประกอบด้วยตัวแปรอายุ ตัวแปรประเภทของเซลล์มะเร็ง ตัวแปรขนาดของก้อนมะเร็ง ตัวแปรระยะของโรค และตัวแปรระดับฮีโมโกลบิน ซึ่งตัวแปรที่สามารถตรวจวัดได้ทั้งทางลักษณะทางคลินิกและลักษณะของโรค ซึ่งจะเป็นแนวทางในการรักษาและแนะนำผู้ป่วยได้ตั้งแต่วินิจฉัยครั้งแรกเริ่มของโรค รวมทั้งสามารถนำไปใช้ในกระบวนการวางแผนการรักษาผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องและรวดเร็วยิ่งขึ้น

การศึกษาในครั้งนี้จะมีจุดเด่นตรงที่มีการทดสอบโมเดลทำนาย และจำนวนตัวอย่างที่นำมาทำการทดสอบมีเพียงพอที่จะแปลผลได้พอสมควร กล่าวคือ ช่วงเชื่อมั่น 95% ของพื้นที่ใต้โค้ง ROC มีค่าที่แคบ บ่งบอกถึงความแม่นยำในการทำนายได้ และข้อมูล false positive มีค่าต่ำ ทำให้ขาดความน่าเชื่อถือลง และข้อมูลที่ใช้สร้างและทดสอบโมเดลอยู่ในพื้นที่เดียวกัน จะทำให้ผลการศึกษาที่ได้ไม่แตกต่างกันมากนัก ดังนั้นในการศึกษาครั้งต่อไป ควรใช้กลุ่มตัวอย่างที่นำมาใช้ในการทดสอบโมเดลอยู่ในคนละพื้นที่กับกลุ่มที่ใช้ในการสร้างโมเดล ผลการศึกษาที่ได้จะมีความน่าเชื่อถือยิ่งขึ้น และวิธีที่ดีที่สุดและสามารถเก็บข้อมูลย้อนหลังได้คือ การศึกษาในข้อมูลผู้ป่วยที่ต่างสถานที่กัน (External validating)

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ มีข้อจำกัดคือโมเดลที่ได้ประกอบด้วยตัวแปรอายุ ตัวแปรประเภทของเซลล์มะเร็ง ตัวแปรขนาดของก้อนมะเร็ง ตัวแปรระยะของโรค และตัวแปรระดับฮีโมโกลบิน ที่สามารถใช้ทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา ซึ่งตัวแปรที่ใช้เป็นลักษณะทางคลินิกและลักษณะของโรค จำเป็นต้องตรวจวัดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง จากเงื่อนไขดังกล่าวโมเดลการทำนายที่ได้ จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วย ที่เข้ารับการรักษาในระดับโรงพยาบาลเท่านั้น (Hospital based)

อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยหวังว่างานวิจัยในครั้งนี้จะเป็นแนวทางที่สำคัญในการศึกษาค้นคว้าต่อไปในการหาวิธีการทำนาย รวมทั้งการนำวิธีการทางสถิติขั้นสูงมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์และสาธารณสุขที่จะเป็นประโยชน์อันล้ำค่าต่อผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อไป

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างสมการและทำการทดสอบสมการ (Predictive model and Validate model) ในการทำนายการหายจากการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยวิธีรังสีรักษา 1 ปี ในโมเดลสุดท้ายประกอบด้วย 5 ตัวแปรคือ

อายุ ประเภทของเซลล์มะเร็ง ระยะของโรค ขนาดของก้อนมะเร็ง และระดับฮีโมโกลบิน และพบว่าตัวแปรอายุเท่านั้นที่มีผลต่อโมเดล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) โดยโมเดลที่ได้มีความเหมาะสมดีกับข้อมูล (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, $p\text{-value} = 0.12$) และพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.63 (95% CI: 60.0 ถึง 66.0) เมื่อทำการประเมินโมเดลทำนายที่ได้กับข้อมูลอีกชุดหนึ่ง (Temporal validation) พบว่าโมเดลที่ได้มีความเหมาะสมดีกับข้อมูล (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, $p\text{-value} = 0.77$) พื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 61.0 (95% CI: 58.0 ถึง 64.0) และความสามารถในการทำนายการหายจากโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีรังสีรักษา ณ จุดตัด 0.22 พบว่า ค่าความไวของการทดสอบ (Sensitivity) มีค่าเท่ากับ 78.6 (95% CI: 64.7 ถึง 88.7) ค่าความจำเพาะ (Specificity) มีค่าเท่ากับ 43.2 (95% CI: 29.3 ถึง 58.8) ค่าการทำนายโรคเมื่อผลการทดสอบเป็นบวก (Positive predictive value) มีค่าเท่ากับ 34.4 (95% CI: 20.8 ถึง 47.9) ค่าการทำนายโรคเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ (Negative predictive value) มีค่าเท่ากับ 84.2 (95% CI: 71.4 ถึง 93.0)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาอย่างยิ่งจาก สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2550 ตามมติคณะรัฐมนตรี รวมทั้งมหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ทุนสนับสนุนการทำวิจัยประเภททุนอุดหนุนทั่วไป ประจำปี 2550

ขอขอบคุณฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่สนับสนุนและส่งเสริมงานวิจัยนี้ จนสำเร็จลุล่วงได้ตามวัตถุประสงค์ คณะผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็ง ที่ช่วยเหลือในการค้นคว้าผู้ป่วย การติดตามผลการรักษา ตลอดจนการค้นคว้าเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในวิธีการทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

- จตุพล ศรีสมบูรณ์. 2547. มะเร็งปากมดลูกการวินิจฉัยและการรักษา. กรุงเทพฯ: พี. บี. ฟอเรนส์ บুকส์ เซนเตอร์.
- จตุพล ศรีสมบูรณ์. 2549. ฮิวแมนแพปพิลโลมาไวรัสและมะเร็งปากมดลูก: H.P.V and cervical cancer. กรุงเทพฯ: ทิมส์ (ประเทศไทย).
- พชนิพร ปรปักษ์ขาม, บัณฑิต ชุมวราฐายี, ประภาพร สู่ประเสริฐ, จตุพล ศรีสมบูรณ์. 2550. ความจำเป็นในการตรวจระดับฮีโมโกลบินทุกสัปดาห์ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับรังสีรักษา. *ศรีนครินทร์เวชสาร*. 22(1), 8-15.
- วรชัย ตั้งวรวงศ์ชัย. 2530. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยรังสี. *วารสารโรคมะเร็ง*. (1), 11-15.
- บัณฑิต ถิ่นคำรพ. 2542. การวิเคราะห์ข้อมูลการวิจัยทางวิทยาศาสตร์สุขภาพโดยใช้การถดถอยโลจิสติก ตำราเรียนสำหรับศึกษาด้วยตนเอง. ขอนแก่น: โรงพิมพ์ขอนแก่น.
- สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. 2550. สถิติการตาย พ.ศ. 2548. ค้นเมื่อ 10 กรกฎาคม 2550, จาก <http://203.157.19.191/>.
- อรรวรรณ เรืองสนาม. 2541. การรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย. วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สาธารณสุขศาสตร์). สาขาวิชาเอกโรคติดต่อ. คณะบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล.
- Altman Douglas G. 1991. *Practical statistics for medical research*. Boca Raton Fla. Chapman and Hall.
- Cancer Unit, Khon Kaen University. 2007. *Tumor Registry 2006 Statisticscal report*. Khon Kaen: Khon Kaen University.
- Chichareon S., Herrero R., Munoz N., Bosch FX., Jacobs MV., Deacon J., Satamaria M., Chongsuvivatwong V., Meijer CJ, Walboomers JM. 1998. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 90(1), 50-57.
- Flores YN, Bishai DM, Shah KV, Lazcano-Ponce E, L rincz A, Hernandez M, Ferris D, Salmeron J. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. 2008. *Salud Publica Mex*. Jan-Feb; 50(1):49-58.
- Globocan. 2004. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Cited 03 June 2005, Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
- Khuaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. (Editors). 2007. *Cancer in Thailand Vol. IV, 1998-2000*. Bangkok: Bangkok Medical Publisher.
- Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, Chitapanarux I, Srisomboon J, Wanwilairat S, et al. 2000. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 46(5), 1185-1191.
- Sriamporn S, Pengsaa P, Hakama M, Suwanrungruang K, Parkin DM. 2003 Cervix cancer in Khon Kaen, Northeast Thailand, 1985-1999. *Asia Pacific J Cancer Prev*; 4: 312-318.
- Sriamporn S, Parkin DM, Pisani P, Suwanrungruang K, Pengsaa P. 2004. Behavioral risk factors for cervical cancer from a prospective study in Khon Kaen, northeast Thailand. *Cancer Detect Prev*. 28(5), 334-339.
- Sriamporn S, Parkin DM, Pisani P, Vatanasapt V, Suwanruangrung K, Kamsa-ard S, Pengsaa P, Kritpetcharat O, Pipitgool V, Vatanasapt P. 2005. 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*. 6(3), 295-303.