



## รายงานการศึกษา

ความคุ้มค่าของการใช้ Alpha fetoprotein ร่วมกับอัลตราซาวด์ตับในการคัดกรอง  
มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ทุก 6 เดือนในผู้ที่มีแอนติเจน  
ที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง

Cost-effectiveness of Alpha-fetoprotein and Liver Ultrasound for semi-annual  
Hepatocellular Carcinoma Screening in Human with Hepatitis B Surface  
Antigen Positive or Patients with Chronic Hepatitis B

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์

ปีงบประมาณ 2551

## รายนามผู้วิจัย

1	นายแพทย์อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ	สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์
2	นายแพทย์อากม ชัยวีระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
3	นางสาวศิริรัตน์ ตันสกุล	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
4	นางเสาวคนธ์ ศุกร โยธิน	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
5	นายแพทย์ชวินนทร์ อภิวานิชย์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
6	นายแพทย์วุฒิ สุเมธโชติเมธา	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
7	นางอารีย์ ประสิทธิ์พงษ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
8	แพทย์หญิงกนกพร ใจสถาพร	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
9	นายแพทย์อนันต์ กรลักษ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
10	นางอรุณี ไทยะกุล	สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์
11	ดร.ภญ.ณัฐธิญา คำผล	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
12	นางน้ำฝน ศรีบัณฑิต	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
13	รศ.ดร.ภก.ณชร ชัยญาคุณาพฤกษ์	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

## บทคัดย่อ

มะเร็งตับ เป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งเป็นอันดับที่ 5 ของโลก และมีการประมาณว่า ผู้ป่วยมะเร็งตับ 500,000 คนต้องเสียชีวิต และอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับมีจำนวน 564,000 ในแต่ละปี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นความเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดมะเร็งตับ การตรวจคัดกรองในปัจจุบัน ทำโดยการตรวจหา Alpha fetoprotein ร่วมกับการทำอัลตราซาวด์ตับทุก 6 เดือนสำหรับผู้ที่มีแอนติเจน ที่ผิวตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองมะเร็งตับด้วยวิธีดังกล่าว โครงการวิจัยนี้จึงวัตถุประสงค์ในการประเมินความคุ้มค่า ในลักษณะต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วย Alpha fetoprotein ร่วมกับการ ทำอัลตราซาวด์ตับทุก 6 เดือนในมุมมองทางสังคมโดยเปรียบเทียบกับ การไม่ตรวจคัดกรอง วิธีการศึกษาโดยใช้แบบจำลอง Markov ในการจำลองธรรมชาติของการเกิดมะเร็งตับใน 4 สถานะ ได้แก่ ไม่เป็นมะเร็งตับ เป็นมะเร็งตับที่ผ่าตัดได้ เป็นมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ และเสียชีวิต แบบจำลอง การตัดสินใจใช้กับผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 51 ปีที่เข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ ความน่าจะเป็นในการ เปลี่ยนของแต่ละสถานะในระยะเวลา 6 เดือน ใช้ข้อมูลของประเทศไทยและจากบทความวิชาการที่ ตีพิมพ์เผยแพร่ การเปลี่ยนแปลงของกลุ่มศึกษาในแบบจำลองจะดำเนินการจนถึงสิ้นอายุขัย ต้นทุน และผลที่ได้ใช้ค่าอัตราส่วนลด (discount rate) ที่ร้อยละ 3 รวมถึงการวิเคราะห์ความอ่อนไหว (sensitivity analysis) ของปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ผลการศึกษาพบว่าอัตราส่วนระหว่างผลต่างของต้นทุนในการ คัดกรองกับไม่คัดกรอง ต่อผลต่างของประสิทธิผลที่เป็นจำนวนปีที่ปรับสถานะแล้ว (Quality adjusted life year, QALY) ของการคัดกรองกับไม่คัดกรองมะเร็งตับทุก 6 เดือนในเพศชายเป็นเงิน 471,320 บาท และ 560,336 บาทในเพศหญิงต่อ 1 ปีที่ปรับคุณภาพชีวิตแล้ว (QALY) สรุปผลได้ว่าการ ตรวจ Alpha fetoprotein และทำอัลตราซาวด์ตับไม่คุ้มค่าที่จะใช้ในการคัดกรองมะเร็งตับทุก 6 เดือน สำหรับผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง เนื่องจากต้นทุนที่ต้อง จ่ายเพิ่มขึ้นสำหรับประเทศไทยไม่ควรเกิน 300,000 บาทต่อ 1 ปีชีวิตที่มีคุณภาพ

## Abstract

**Background:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth cause of death from cancer worldwide. There were 500,000 deaths whereas the incidence rate of HCC was 564,000 a year. Hepatitis B virus infection is the important risk of HCC. Alpha fetoprotein (AFP) and liver ultrasound had been introduced as semi-annual screening test for HCC in human with hepatitis B surface antigen positive or patients with chronic hepatitis B. However, the cost-effectiveness of this screening is not well defined. Our objective was to evaluate the cost-utility analysis of semi-annual HCC screening using AFP and liver ultrasound from societal perspective compared with no screening.

**Methods:** With a Markov model, we simulated the four health states of natural history of HCC which were no HCC state, resectable HCC state, unresectable HCC state and death state. The decision model was run for patients with age of 51 that is mean age of screening group. Transition probabilities of moving to each certain state in 6 month period was determined from Thailand's data and published articles. The cohort was run till the end of life time. Cost and outcomes were discounted at a 3% annual rate. Extensive sensitivity analysis was performed.

**Results:** For semi-annual HCC screening, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) which compared with no screening was 471,320 baht and 560,336 baht per quality adjusted life year (QALY) in male and female respectively.

**Conclusions:** AFP with liver ultrasound is not cost-effective for semi-annual screening HCC in patients with hepatitis B surface antigen positive or patients with chronic hepatitis B, according to the Thai threshold that ICER of cost-effective intervention should not be exceed 300,000 baht per QALY.

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณกรมการแพทย์ที่ให้ทุนสนับสนุนโครงการวิจัย และขอขอบคุณ นายแพทย์ธีรวุฒิ กุหะเปรมะ ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ และนายแพทย์สมเกียรติ โพธิ์สัตย์ ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่ให้คำปรึกษา ความเห็น และข้อชี้แนะ อันเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาวิจัย

ขอขอบคุณ นายแพทย์ภัทรวิรินทร์ อัดตสาระ และเจ้าหน้าที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติทุกท่าน รวมถึงเจ้าหน้าที่งานทะเบียนราษฎร สำนักงานเขตราชเทวีที่ได้กรุณาให้ความสะดวกในการเก็บรวบรวมข้อมูลทั้งหมด ทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี

# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ค
Abstract	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญแผนภูมิ	ฌ
บทนำ	1
ความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์การวิจัย	2
ทฤษฎี สมมติฐาน กรอบแนวคิด	3
ขอบเขตการศึกษา	3
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	4
ระเบียบวิธีวิจัย	6
รูปแบบการวิจัย	6
วิธีวิจัย	6
ขั้นตอนการดำเนินการ	9
ประโยชน์คาดว่าจะได้รับ	10
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม	10
ผลการศึกษา	16
การวิเคราะห์การมีชีวิตรอด (Survival analysis)	16
ต้นทุน (Cost)	19
ต้นทุน-ประสิทธิผล (Cost-effectiveness)	22
สรุปผลการศึกษา	28
อภิปรายและข้อเสนอแนะ	29
เอกสารอ้างอิง	
ภาคผนวก ก	แบบสอบถามต้นทุนทางอ้อมของผู้ป่วยคัดกรองมะเร็งตับ
ภาคผนวก ข	แบบสอบถามต้นทุนทางอ้อมของผู้ป่วยมะเร็งตับ
ภาคผนวก ค	เอกสารชี้แจงอาสาสมัคร
ภาคผนวก ง	หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

## สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	พารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลอง	11
ตารางที่ 2	Transitional probability ตั้งแต่ไม่เป็นมะเร็งจนถึงเสียชีวิตจากมะเร็ง	14
ตารางที่ 3	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็ง	16
ตารางที่ 4	Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็ง	16
ตารางที่ 5	Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งที่ผ่าตัดได้และผ่าตัดไม่ได้	17
ตารางที่ 6	สัดส่วนการมีชีวิตรอด ของผู้ป่วยมะเร็ง ณ เวลาต่างๆ	18
ตารางที่ 7	ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ในการตรวจคัดกรองมะเร็ง	19
ตารางที่ 8	ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ในการตรวจคัดกรองมะเร็ง	19
ตารางที่ 9	ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ในการรักษามะเร็ง	20
ตารางที่ 10	ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ในการรักษามะเร็ง	21
ตารางที่ 11	ต้นทุนทางอ้อมในการรักษามะเร็ง	21
ตารางที่ 12	Deterministic results จากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลการตรวจคัดกรองมะเร็ง	23
ตารางที่ 13	Probabilistic results จากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลการตรวจคัดกรองมะเร็งในเพศชาย	23
ตารางที่ 14	Probabilistic results จากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลการตรวจคัดกรองมะเร็งในเพศหญิง	24
ตารางที่ 15	ICER ในแต่ละอายุที่เริ่มตรวจคัดกรองมะเร็งในเพศชาย	25
ตารางที่ 16	ICER ในแต่ละอายุที่เริ่มตรวจคัดกรองมะเร็งในเพศหญิง	26

## สารบัญแผนภูมิ

		หน้า
แผนภูมิที่ 1	กรอบแนวคิดของการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม	3
แผนภูมิที่ 2	การตัดสินใจในการคัดกรองมะเร็งเต้านม	7
แผนภูมิที่ 3	แบบจำลอง Markov ของการดำเนินโรคมะเร็งเต้านม	8
แผนภูมิที่ 4	Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม	16
แผนภูมิที่ 5	Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในเพศชายและหญิง	17
แผนภูมิที่ 6	Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับและไม่ได้รับการผ่าตัด	18
แผนภูมิที่ 7	ต้นทุนของการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม	20
แผนภูมิที่ 8	ต้นทุนของการรักษามะเร็งเต้านมที่ผ่าตัดได้	22
แผนภูมิที่ 9	ต้นทุนของการรักษามะเร็งเต้านมที่ผ่าตัดไม่ได้	22
แผนภูมิที่ 10	Cost-effectiveness acceptability curve ในเพศชายที่อายุเฉลี่ย 51 ปี	23
แผนภูมิที่ 11	Cost-effectiveness acceptability curve ในเพศหญิงที่อายุเฉลี่ย 51 ปี	24
แผนภูมิที่ 12	Cost-effectiveness acceptability curve ในเพศชายที่อายุต่างๆ	25
แผนภูมิที่ 13	Cost-effectiveness acceptability curve ในเพศหญิงที่อายุต่างๆ	26
แผนภูมิที่ 14	One way sensitivity analysis ของตัวแปรที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลง ICER	27



# บทนำ

## ความสำคัญของปัญหา

มะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma, HCC) เป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งเป็นอันดับที่ 5 ของโลก และมีการประมาณว่าผู้ป่วยมะเร็งตับ 500,000 คนต้องเสียชีวิตในแต่ละปี<sup>1</sup> เนื่องจากมะเร็งตับเป็นโรคที่ทำให้อัตราการตายสูง การตรวจวินิจฉัยในระยะเริ่มแรกทำได้ยาก และการพยากรณ์โรคไม่ดี<sup>2</sup> อุบัติการณ์การเกิดและการเสียชีวิตจึงเกือบใกล้เคียงกัน พบผู้ป่วยใหม่ประมาณ 564,000 คนต่อปี<sup>1,3</sup> พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับร้อยละ 2.5-7 ในผู้ป่วยตับแข็ง<sup>4</sup> ทั้งนี้ อุบัติการณ์มีความแตกต่างกันในอายุ เพศ เชื้อชาติ และภูมิภาคประเทศ ซึ่งพบได้มากในประเทศกำลังพัฒนา อาทิ ประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แอฟริกากลาง และบางประเทศในแอฟริกาตะวันตก ในสหรัฐอเมริกาพบว่ามะเร็งตับพบมากในผู้สูงอายุ (อายุเฉลี่ย 65 ปี) พบในชายมากกว่าในเพศหญิง 3 เท่า พบได้ในคนเอเชียมากกว่าคนผิวขาว 2 เท่า พบในคน Hispanics มากกว่าคนผิวขาว 2 เท่า<sup>2,5</sup> อุบัติการณ์ในสหรัฐอเมริกา 8500-11500 ต่อปี<sup>6</sup> ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับ ได้แก่ อายุ เพศชาย และโรคของตับ ได้แก่ ติดเชื้อตับอักเสบบี หรือ ซี เรื้อรัง และตับแข็งจากแอลกอฮอล์<sup>5,7-8</sup> โดยเฉพาะในประเทศแถบเอเชียโรคตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับ<sup>9</sup> ในแต่ละปีผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจะกลายเป็นโรคตับแข็งร้อยละ 2.1 และมีโอกาสเป็นมะเร็งตับมากกว่าผู้ที่ไม่เป็นตับอักเสบบี 100 เท่า<sup>10</sup>

ในประเทศไทยพบว่ามะเร็งตับและทางเดินน้ำดีเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับ 1 ในเพศชาย และอันดับ 3 ในเพศหญิง ซึ่งพบมากที่สุดทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ<sup>8</sup> จากการตรวจพบผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบี (Hepatitis B surface antigen, HBsAg) เป็นบวกในเพศชายร้อยละ 8-10 และเพศหญิงร้อยละ 6-8 ตรวจพบ HBsAg ในผู้ป่วยตับแข็ง (cirrhosis) และผู้ป่วยมะเร็งตับร้อยละ 30 และร้อยละ 50-75 ตามลำดับ<sup>11</sup> จากการศึกษาพบว่าคนไทยเป็นพาหะนำโรคตับอักเสบบีมากกว่า 6 ล้านคน และมากกว่าร้อยละ 50 ของเด็กแรกเกิดติดเชื้อมารดา ซึ่งจะเป็นพาหะ และทำให้เกิดตับอักเสบบีเรื้อรัง และเสียชีวิตด้วยมะเร็งตับหรือตับแข็งได้ก่อนอายุ 50 ปี<sup>12</sup>

การพิจารณาตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังโรคต้องคำนึงถึงโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ บอกรกลุ่มเสี่ยงได้ มีระยะเวลาในการดำเนินโรคเพื่อให้สามารถตรวจคัดกรองได้ สามารถวินิจฉัยโรคได้ก่อนมีอาการ การคัดกรองควรคุ้มค่าเมื่อเทียบกับค่าใช้จ่ายที่เสียไป การตรวจคัดกรองสามารถใช้ได้กับกลุ่มเป้าหมายและผู้เชี่ยวชาญยอมรับ รวมถึงการคัดกรองต้องมีความแม่นยำอีกด้วย<sup>13</sup>

Alpha-fetoprotein (AFP) เป็น fetal-specific glycoprotein antigen ซึ่งนำมาใช้เป็นสารต่อมะเร็ง (tumor marker) อย่างกว้างขวางเพื่อตรวจหาผู้ป่วยมะเร็งตับ มีรายงานความไว (Sensitivity) ของ AFP ในการตรวจหามะเร็งตับร้อยละ 39-97 ความจำเพาะร้อยละ 76-95 AFP ไม่จำเพาะต่อมะเร็งตับเพียงอย่างเดียว พบ AFP มีระดับสูงขึ้นได้ในสตรีตั้งครรภ์ และมะเร็งของเซลล์สืบพันธุ์

(Germ cell tumor)<sup>14</sup> ในขณะที่การตรวจอัลตราซาวด์บริเวณตับมีความไวในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ที่เป็นพาหะตับอักเสบบีร้อยละ 71 และมีความจำเพาะร้อยละ 93<sup>14</sup> การตรวจเลือดหาค่า AFP เพียงอย่างเดียว เพื่อคัดกรองมะเร็งตับมีค่าใช้จ่ายที่ถูก สะดวกกว่าวิธีการตรวจด้วยเครื่องเสียงความถี่สูงแต่มีความไวน้อยกว่า<sup>15</sup>

ปัจจุบันจึงมีการใช้การตรวจคัดกรองด้วยการตรวจเลือดหาค่า Alpha fetoprotein (AFP) ร่วมกับการตรวจด้วยเครื่องเสียงความถี่สูง (ultrasound) ในกลุ่มเสี่ยงที่มีโอกาสเป็นมะเร็งตับ<sup>16</sup> ได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็นตับอักเสบบีหรือ ตับอักเสบบีเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคตับแข็ง ผู้ที่เป็นพาหะของโรคตับอักเสบบีหรือซี เป็นต้น แนวทางเวชปฏิบัติในการการคัดกรองมะเร็งตับแนะนำให้ตรวจ AFP และอัลตราซาวด์ตับในกลุ่มเสี่ยงทุก 6 เดือน<sup>12,17</sup> ทั้งนี้ นอกจากความไวของเครื่องมือในการคัดกรองแล้ว ควรพิจารณาถึงค่าใช้จ่าย และความคุ้มค่าของการตรวจด้วย อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบการศึกษาความคุ้มค่าของการใช้ AFP และอัลตราซาวด์ตับในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ที่เป็นที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังเปรียบเทียบกับการไม่ตรวจคัดกรอง และควรคัดกรองในกลุ่มอายุเท่าไร

#### คำถามวิจัย

Alpha-fetoprotein ร่วมกับการทำอัลตราซาวด์ตับในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังควรใช้คัดกรองทุก 6 เดือนหรือไม่ และหากมีประโยชน์ในการตรวจคัดกรอง ควรทำเมื่ออายุเท่าใดจึงจะเหมาะสมในมุมมองทางสังคม

#### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

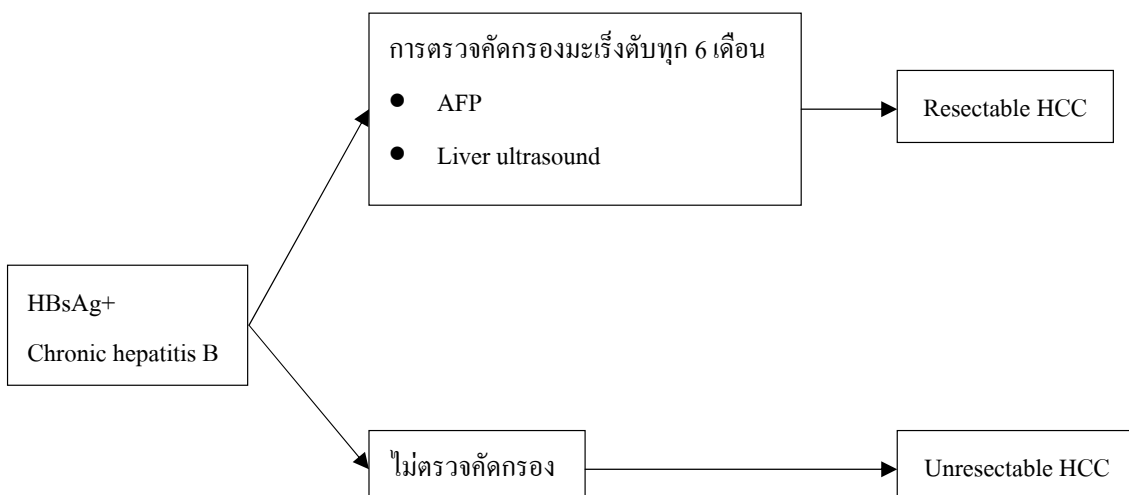
1. หาต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้ Alpha fetoprotein ร่วมกับการทำอัลตราซาวด์ตับในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังทุก 6 เดือนเปรียบเทียบกับการไม่คัดกรอง
2. อายุที่เหมาะสมในการตรวจคัดกรองควรเป็นเท่าใด

#### คำจำกัดความในการวิจัย

1. Alpha-fetoprotein ผิดปรกติมีค่ามากกว่า 7 ng/mL
2. ผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หมายถึงผู้ที่ยังไม่เป็น โรคตับอักเสบบี แต่ตรวจเลือดพบ HBsAg เป็นบวก
3. โรคตับอักเสบบีเรื้อรัง หมายถึงผู้ที่ป่วยเป็น โรคตับอักเสบบีมาแล้ว แต่ไม่อยู่ในระยะที่มีอาการแสดงของโรค

### ทฤษฎี สมมติฐาน หรือกรอบแนวคิด (Conceptual Framework)

การตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วย Alpha-fetoprotein ร่วมกับการทำอัลตราซาวด์ตับทุก 6 เดือนมีความคุ้มค่าที่จะนำมาใช้คัดกรองมะเร็งตับในผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวกหรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง



แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวคิดของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ

### คำสำคัญ (Keywords)

Alpha fetoprotein, AFP, hepatitis B, hepatocellular carcinoma, HCC, ultrasound liver, cost-effectiveness

### ขอบเขตการศึกษา

ผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง และผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับและไม่ได้รับการตรวจคัดกรองด้วย AFP ร่วมกับการตรวจอัลตราซาวด์ตับที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

## บทบาทวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การตรวจคัดกรองหามะเร็งตับทุก 6 เดือน มีความคุ้มค่าในการคัดกรองมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยง แม้ว่า การตรวจทุกปีจะให้ผลคืออยู่แล้วก็ตาม และไม่แนะนำให้ใช้ Alpha fetoprotein เพียงอย่างเดียวในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับยกเว้นกรณีที่อัลตราซาวด์ไม่สามารถระบุผลได้<sup>18-22</sup> ซึ่งสอดคล้องกับ Nguyen<sup>23</sup> ซึ่งแนะนำให้ใช้คัดกรองมะเร็งตับด้วย AFP ในกลุ่มผู้ที่เป็นพาหะของตับอักเสบบี 2 ครั้งต่อปี ร่วมกับการตรวจด้วยอัลตราซาวด์ตับในพื้นที่ที่มีความเสี่ยงสูง Mok<sup>24</sup> และคณะรายงานอุบัติการณ์ของมะเร็งตับที่แฝงอยู่ในผู้ที่เป็นพาหะของตับอักเสบบีที่มีค่า AFP สูง ในขณะที่ผลตรวจด้วยอัลตราซาวด์เป็นลบร้อยละ 14.1 ซึ่งก่อนมะเร็งมีขนาดเล็กในระยะแฝง (Pre-clinical stage)<sup>24</sup>

Pockros<sup>25</sup> ได้ศึกษาไปข้างหน้า (Prospective study) เป็นเวลา 16 ปีในกลุ่มที่เป็นพาหะของตับอักเสบบีจำนวน 1,487 คน ผลการศึกษาพบว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วย AFP ทุก 6 เดือน และตรวจอัลตราซาวด์ตับในผู้ที่มีค่า AFP สูง มีประสิทธิภาพในการตรวจหามะเร็งตับในระยะที่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตได้ดีกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจคัดกรอง

Yuen<sup>26</sup> ได้สืบค้นและทบทวนวรรณกรรมพบว่าการคัดกรองมะเร็งตับมีความคุ้มค่าในประเทศที่มีความชุกของการเกิดมะเร็งตับสูง โดยเฉพาะผู้สูงอายุที่เป็นกลุ่มเสี่ยง

Ren<sup>27</sup> และคณะได้ศึกษาข้อมูลของผู้ป่วย 14,968 คนที่ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์สำหรับโรคตับเรื้อรัง ผลการศึกษาพบว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วยอัลตราซาวด์ทุก 6 เดือนมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยงที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ซึ่งการตรวจพบมะเร็งตับในระยะเริ่มแรกทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น

Gad<sup>28</sup> และคณะได้ศึกษาความแม่นยำของการใช้ AFP ในการวินิจฉัยมะเร็งตับในคนอียิปต์ และญี่ปุ่น พบว่า ความไวของ AFP ในการคัดกรองมะเร็งตับในคนญี่ปุ่นน้อยกว่าคนอียิปต์ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ AFP ในการคัดกรองมะเร็งตับเพียงอย่างเดียวในคนญี่ปุ่น และผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี อย่างไรก็ตามได้แนะนำให้ใช้ AFP ที่จุดตัด 20 ng/mL เมื่อต้องการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีต้นกำเนิดในเอเชีย

Reichman<sup>29</sup> และคณะได้ทบทวนข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งตับจำนวน 345 คน พบว่าปัจจัยที่ช่วยในการเลือกผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ เพื่อรักษาด้วยวิธี Transarterial embolization (TAE) ได้แก่ ระดับของ AFP ในเลือด Child-Pugh classification และ Hepatitis status

Izzo<sup>30</sup> และคณะได้ศึกษาโดยการคัดกรองผู้ป่วยที่มีผลเลือดบวกของตับอักเสบบี หรือซีมากกว่า 5 ปีจำนวน 1,125 คน (ตับอักเสบซี 804 คน ตับอักเสบบี 290 คน และทั้งสองโรค 31 คน) ผู้ป่วยได้รับการคัดกรองโดยใช้ AFP และอัลตราซาวด์ช่องท้องทุก 3 เดือน หากพบก้อนที่ตับ จะยืนยันผลตรวจโดยการตรวจชิ้นเนื้อ ผลการศึกษารายงานว่าพบมะเร็งตับเพิ่มขึ้นร้อยละ 20.3 ในผู้ที่ติดเชื้อมะเร็งตับอักเสบบี หรือซีเรื้อรัง

Yang<sup>31</sup> และคณะวิจัยลักษณะ Randomized controlled study ในปีค.ศ.1997 เพื่อคัดกรองมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ (Primary liver cancer) ในคนที่มีอายุ 35-55 ปี และมีผลตรวจเลือดชัดเจนว่าติดเชื้อมะเร็งตับอักเสบบี หรือเป็นโรคตับเรื้อรัง ที่เมืองเซี่ยงไฮ้ ประเทศจีน โดยมีกลุ่มศึกษาที่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วย AFP และอัลตราซาวด์ทุก 6 เดือนจำนวน 8,109 คน และกลุ่มควบคุม 9,711 คน การศึกษาสนับสนุนการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยงสูงสามารถค้นหาผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะเริ่มแรก เพิ่มอัตราการผ่าตัดและทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้น ต่อมาในปี ค.ศ.2004 Zhang<sup>32</sup> และคณะต้องการศึกษาผลการตรวจคัดกรองในการลดอัตราการตายจากมะเร็งตับในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงจำนวน 18,816 คน โดยการสุ่มกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองจำนวน 9,373 คน และกลุ่มควบคุม 9,443 คน กลุ่มศึกษาได้รับการตรวจ AFP และอัลตราซาวด์ทุก 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า การคัดกรองสามารถลดอัตราการตายจากมะเร็งตับได้ร้อยละ 37

Wun<sup>33</sup> ได้ทบทวนการศึกษาวิจัยอย่างเป็นระบบ และ ทำ Meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบการใช้ AFP และ/หรือร่วมกับการใช้ อัลตราซาวด์ในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง พบว่าข้อมูลที่สืบค้นได้มีไม่เพียงพอ มีความเป็นไปได้ว่าการคัดกรองอาจเป็นประโยชน์ แต่ผลเสียจากการคัดกรอง/รักษาอาจมีมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ

## ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (Cost-effectiveness analysis, CEA) เป็นการประเมินทางเศรษฐศาสตร์คลินิก (Clinical economic evaluation) โดยใช้แผนภูมิทางเลือกตัดสินใจ (Decision tree) และแบบจำลอง Markov

### รูปแบบการวิจัย

การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ โดยวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (Cost-effectiveness analysis)

### มุมมองทางเศรษฐศาสตร์ (Perspective)

การศึกษานี้ทำในมุมมองของสังคม

### วิธีวิจัย

#### ประชากรศึกษา

ผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง และผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการตรวจคัดกรองและไม่ได้รับการคัดกรองด้วย AFP และอัลตราซาวด์ตับ

#### เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการศึกษา

- ผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก
- ผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง
- ผู้ป่วยมะเร็งตับ

#### เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา

- ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่มีผลการรักษา
- ผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ

#### สถานที่ศึกษา

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์

#### การวัดผลลัพธ์

1. จำนวนปีที่ปรับคุณภาพชีวิต (Quality adjust life year: QALY) และ/หรือ
2. การมีชีวิตรอด (Life year gain)
3. ค่าใช้จ่ายในการใช้คัดกรอง และรักษามะเร็งตับ

#### ขอบเขตระยะเวลา (Time horizon)

เริ่มตั้งแต่ระยะที่ผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังเปลี่ยนเป็นมะเร็งตับ และเสียชีวิตในที่สุด เพื่อเปรียบเทียบต้นทุน-ประสิทธิผลของการคัดกรองมะเร็งตับ

## ประเด็นในการศึกษา

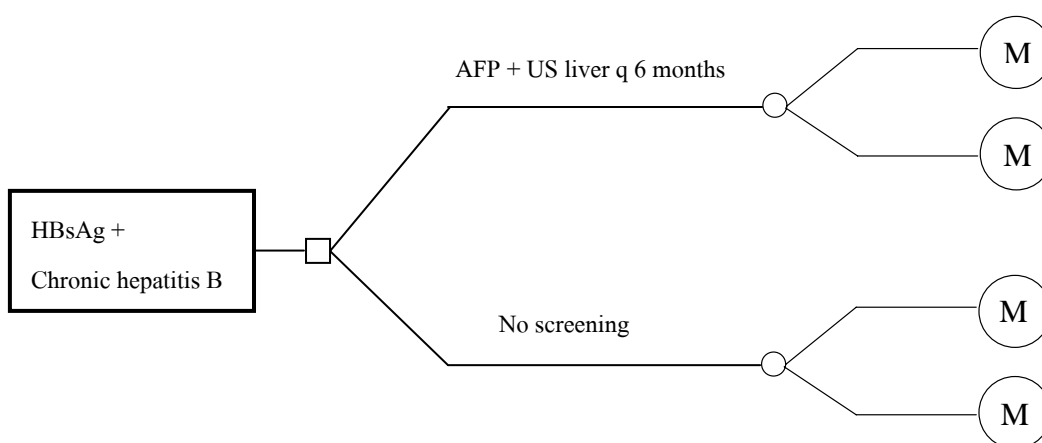
ตรวจคัดกรองมะเร็งเรื้อรังด้วยการตรวจ Alpha-fetoprotein และทำอัลตราซาวด์ตับทุก 6 เดือน  
เปรียบเทียบกับการไม่ตรวจคัดกรอง

## การวัดผลลัพธ์

ใช้การศึกษาต้นทุน-อรรถประโยชน์ (cost-utility) ในลักษณะของคุณภาพชีวิตของผู้ที่มี  
แอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง และผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรัง โดยการวัด  
จำนวนปีที่ปรับสุขภาวะแล้ว (Quality adjusted life year, QALY) เป็นผลลัพธ์ ซึ่งต้นทุนและผลลัพธ์ใช้  
อัตราส่วนลด (discount rate) ร้อยละ 3 ต่อปี

## แบบจำลองการเปลี่ยนแปลง

การศึกษานี้ใช้แผนภูมิการตัดสินใจ (Decision tree) และแบบจำลอง Markov ในการเลือก  
ตรวจคัดกรองมะเร็งเรื้อรังในผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง ด้วย  
การตรวจ Alpha-fetoprotein ร่วมกับอัลตราซาวด์ตับทุก 6 เดือน



*HBsAg+* = Hepatitis B surface antigen positive, *US* = Ultrasound,

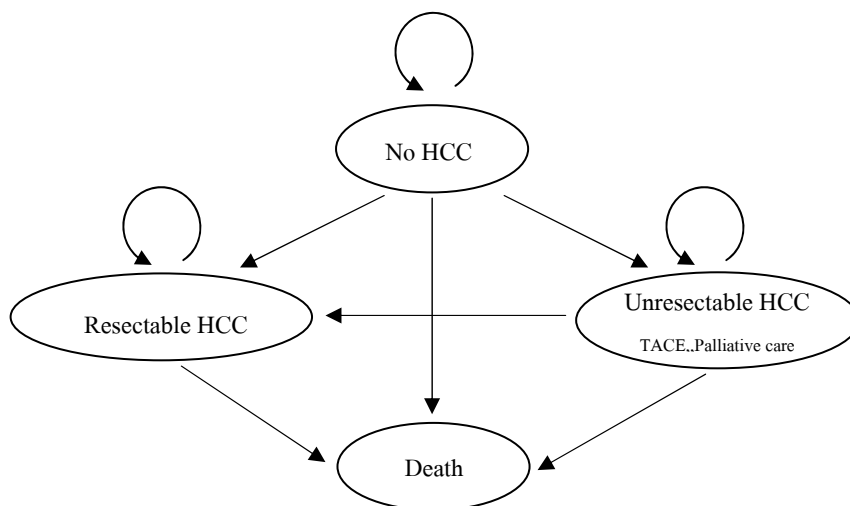
*HCC* = Hepatocellular carcinoma, *M* = Markov model

แผนภูมิที่ 2 การตัดสินใจ (Decision tree) ในการคัดกรองมะเร็งเรื้อรัง

การศึกษานี้ใช้โปรแกรม Excel 2003 ในการสร้างแบบจำลอง Markov โดยการใส่ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ได้แก่ ต้นทุน คุณภาพชีวิตในแต่ละสถานะ และความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแต่ละสถานะ เพื่อประมาณการต้นทุน-ประสิทธิผลของโปรแกรมการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ และรวมถึงธรรมชาติการเกิดมะเร็งตับใน 4 สถานะสุขภาพ การเปลี่ยนจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปอีกรัฐสุขภาพหนึ่ง พิจารณาที่ระยะวงรอบ (Cycle length) ทุก 6 เดือนไปจนตลอดชีวิตของผู้ป่วย

#### ธรรมชาติการเกิดมะเร็งตับ ใน 4 สถานะสุขภาพ

1. ผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวตับอักเสบเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่ยังไม่เป็นมะเร็งตับ ทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับการตรวจคัดกรอง
2. ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดได้
3. ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ และได้รับการรักษาด้วยวิธี Transarterial chemoembolization (TACE) และแบบประคับประคอง
4. การเสียชีวิต



*HCC = Hepatocellular carcinoma, TACE = Transarterial chemoembolization*

แผนภูมิที่ 3 แบบจำลอง Markov ของการดำเนินโรคมะเร็งตับ



### ข้อกำหนดในการพัฒนารูปแบบ (Assumption of model development)

1. การคัดกรองมะเร็งตับดำเนินการเกินอายุ 70 ปี
2. ในแต่ละวงรอบ ผู้ป่วยจะเปลี่ยนสถานะสุขภาพไปตามความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนแปลง (Transitional probability) ที่กำหนด
3. ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ สามารถเปลี่ยนสถานะไปเป็นกลุ่มที่ผ่าตัดได้ร้อยละ 20 (ข้อมูลจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ)
4. เมื่อผู้ป่วยเป็นมะเร็งตับแล้ว การดำเนินโรคเป็นไปตามธรรมชาติของมะเร็งตับ ไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ที่ได้รับและไม่ได้รับการคัดกรอง

### ขั้นตอนการดำเนินการ

1. ประชุมคณะผู้วิจัยเพื่อกำหนดขอบเขต การศึกษา
2. สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล PubMed, the Cochrane library, etc.
3. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (literatures review) และวิเคราะห์เอกสาร
4. จัดทำแผนภูมิตำเลือกตัดสินใจ (Decision tree) และแบบจำลอง Markov โดยใช้ ต้นทุนคุณภาพชีวิตในแต่ละสถานะ และความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแต่ละสถานะ เพื่อประมาณการ ต้นทุน-ประสิทธิผลของโปรแกรมการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ
5. เก็บ/ รวบรวมข้อมูลจำนวนผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบปีเป็นบวก ผู้ป่วยตับอักเสบปีเรื้อรัง และผู้ป่วยมะเร็งตับ
6. เก็บ/ รวบรวมข้อมูลการเสียชีวิตจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ และแบบรับรองทะเบียนราษฎรจากฐานข้อมูลการทะเบียน เขตราชเทวี
7. รวบรวมค่าใช้จ่ายทางตรง (direct cost) ในการคัดกรองมะเร็งตับด้วยการตรวจ AFP และอัลตราซาวด์ตับทุก 6 เดือน รวมถึงการรักษามะเร็งตับจากฐานข้อมูลสถาบันมะเร็งแห่งชาติ
8. หาค่าใช้จ่ายทางอ้อม (Indirect cost) จากการใช้แบบเก็บข้อมูลจริงจากผู้ป่วยและญาติ
9. วิเคราะห์ข้อมูล เพื่อหาอัตราการมีชีวิตรอด (Survival rate) ของผู้ป่วยมะเร็งตับของผู้ที่ได้รับและไม่ได้รับการคัดกรอง ต้นทุนทางตรงและทางอ้อมที่ใช้ในการคัดกรองและรักษา
10. สืบค้นข้อมูลอุบัติการณ์เกิดมะเร็งตับ คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในแต่ละสถานะสุขภาพ จำนวนปีที่มีชีวิตการมีชีวิตรอด (Life year gain) และจำนวนปีที่ปรับคุณภาพชีวิต (QALY) ของผู้ป่วยมะเร็งตับจากฐานข้อมูลในประเทศไทย และต่างประเทศ
11. คำนวณหา Incremental cost effectiveness ratio (ICER) per life year และ ICER per QALY ในแต่ละช่วงอายุ
12. ประชุมคณะผู้วิจัยเพื่อสรุปผลการศึกษา และวิจารณ์ผล
13. จัดทำรายงานการศึกษา

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. จำนวนผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากฐานข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ
2. ค่าใช้จ่ายที่ใช้ทั้งสิ้นในการคัดกรอง ตรวจวินิจฉัย การรักษาตามระยะของโรค และจำนวนปีที่ปรับคุณภาพชีวิต (Quality Adjust Life Years: QALY)

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ข้อมูลเชิงนโยบายสำหรับผู้บริหารสาธารณสุขในการสนับสนุนให้ใช้ AFP ร่วมกับอัลตราซาวด์ตับในการคัดกรองมะเร็งตับสำหรับผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวกหรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังในระบบบริการสุขภาพของประเทศ

### ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากข้อจำกัดของเวลา คณะผู้วิจัยจะใช้จำนวนปีที่ปรับคุณภาพชีวิต (Quality adjust life years, QALY) ของผู้ป่วยมะเร็งตับจากการสืบค้นจากแหล่งข้อมูลต่างประเทศประกอบการศึกษาวิจัย

### ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ และได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติเพื่อเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ฐานข้อมูลของโรงพยาบาล และข้อมูลการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้อง การศึกษานี้ใช้ข้อมูลในภาพรวมของประสิทธิผลการคัดกรอง ผู้ที่เป็นพาหะและโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง รวมถึงการรักษามะเร็งตับ

ตารางที่ 1 พารามิเตอร์ที่ใช้ในแบบจำลอง Markov

Parameter	Mean	SE	Parameter distribution	Data source
<b>Effectiveness of screening parameters</b>				
Ln of relative risk of HCC for HBV	4.5890	0.3435	log normal	[34]
Effective of screening	0.8947	0.0498	beta	[31]
Effective of non screening	0.1111	0.0741	beta	[31]
<b>Weibull parameter</b>				
Cons	-4.54984	0.1493973	log normal	NCI cohort (n=1,013)
Type of HCC coefficient	-1.302969	0.233915	log normal	NCI cohort (n=1,013)
<b>Cost parameters</b>				
<i>Direct medical care costs</i>				
Surgical HCC	81,427	3,745	gamma	NCI cohort (n=101)
non surgical HCC	56,409	795	gamma	NCI cohort (n=945)
Screening	600	600	gamma	Price of NCI (Cost to charge)
<i>Direct-non medical care costs</i>				
<i>Screening</i>				
Traveling	870	195.35	gamma	NCI cohort (n=30)
Extra food	127	33.59	gamma	NCI cohort (n=30)
<i>HCC</i>				
Traveling	2762	620.20	gamma	NCI cohort (n=30)
Extra food	403	107.17	gamma	NCI cohort (n=30)
<b>Utility parameters</b>				
Hepatitis B	0.98	0.01	gamma	[35]
Surgical HCC	0.73	0.06	gamma	[36]
Non surgical HCC	0.64	0.11	gamma	[36]

SE = Standard error, HCC = Hepatocellular carcinoma, HBV = hepatitis B virus

NCI = National Cancer Institute

### Transitional probability

**Transitional Probability** ของ resectable และ unresectable HCC ได้จาก

*การทำ Age-specific incidence rate ของ HCC ในผู้ที่เป็ระดับอักเสบบีเรื้อรัง โดย*

- ทำ Age-specific incidence rate ของ primary liver cancer (PLC) ในประชากรไทย<sup>37</sup>
- ร้อยละ 80 ของ PLC เป็น HCC<sup>8</sup>

Age-specific incidence rate ของ HCC = 80% x Age-specific incidence rate of PLC

- Relative risk (RR) = 98.4 (95% CI: 50.2, 193) สำหรับกลุ่ม chronic HBV (HBsAg) เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้มี HBsAg<sup>34</sup>

Age-specific incidence rate ของ HCC ในผู้ที่เป็ระดับอักเสบบีเรื้อรังไทย

$$= \text{Age-specific incidence rate ของ HCC} \times 98.4$$

**Transitional probability ของ resectable หรือ unresectable HCC สำหรับ screening และ no screening**

*การทำประสิทธิผลของการคัดกรองมะเร็งตับ*

จากการศึกษาของ Yang และคณะ<sup>31</sup> ในลักษณะ Randomized controlled trial (RCT) เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการ screening และกลุ่มควบคุม พบว่ากลุ่มที่ได้รับการ screening พบ HCC มีจำนวน 38 คนจาก 12,038 person-years และกลุ่ม control พบ HCC 18 จาก 9,573 person-years ซึ่งในกลุ่มที่ตรวจคัดกรองพบ HCC สามารถรักษาโดยการผ่าตัดได้จำนวน 34 คนคิดเป็นร้อยละ 89.5(34/38) ขณะที่กลุ่มควบคุมที่เป็น HCC จำนวน 18 ราย สามารถผ่าตัดได้จำนวน 2 รายคิดเป็นร้อยละ 11.1(2/18) ดังนั้น สัดส่วนของการผ่าตัดรักษา HCC ของกลุ่มที่ได้รับการคัดกรอง และไม่ได้รับการคัดกรองเป็น 0.895 และ 0.111 ตามลำดับ

กำหนดให้ผู้ป่วยระดับอักเสบบีเรื้อรังมีความเสี่ยงที่จะเป็น HCC เท่ากับ A

- ผู้ที่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งตับจะมี Transitional probability ที่จะเกิดเป็นมะเร็งตับที่ผ่าตัดได้ (Resectable HCC) =  $A \times 0.895$  และเกิดเป็นมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ (Unresectable HCC) =  $A \times (1-0.895)$
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งตับจะมี Transitional probability ที่จะเกิดเป็นมะเร็งตับที่ผ่าตัดได้ (Resectable HCC) =  $A \times 0.111$  และเกิดเป็นมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ (Unresectable HCC) =  $A \times (1-0.111)$

### Transitional probability from resectable HCC to death and unresectable HCC to death

การศึกษานี้ใช้ Statistics software package STATA (STATA corp., College station, TX) ในการวิเคราะห์ parametric survival analysis จากฐานข้อมูลผู้ป่วย HCC ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544-2548 จำนวน 1,013 ราย

Plot กราฟ log against log (time) ด้วยข้อมูลดังกล่าว พบว่า fit กับ Weibull survival model ได้ จึงใช้สถิติ parametric survival analysis (Weibull distribution) ในการวิเคราะห์อัตราการตายของผู้ป่วย HCC ใน state ต่าง ๆ

จาก Weibull distribution ในส่วนของ survival function ขึ้นกับตัวแปรต่างๆ อาทิ age, gender, ประเภทของ HCC

Survival function:  $S(t) = \exp[-H(t)]$

$$H(t) = \lambda t^\gamma$$

โดย  $H(t)$  คือ cumulative hazard

$\lambda$  คือ parameter ที่ได้จาก regression equation

$t$  คือ เวลา (วัน)

$\gamma$  คือ Shape parameter ที่อธิบายการเปลี่ยนแปลงของ  $H(t)$  เมื่อเวลาเปลี่ยนแปลงไป

ค่า  $\lambda$  จากการศึกษาครั้งนี้ จะได้จากสมการ

$$\lambda = \exp[(\text{resectable coefficient} \times (1; \text{ for resectable HCC หรือ } 0; \text{ for unresectable HCC}) + \text{constant}]$$

และ Transitional probability ของแต่ละ cycle ( $tp(c)$ ) ได้จากสูตร

$$Tp(c) = 1 - \exp [H(t-c) - H(t)]$$

ดังนั้น เมื่อแทนค่า parameter จะได้

$$\lambda = \exp[- 1.30 \times (1; \text{ for resectable HCC หรือ } 0; \text{ for unresectable HCC}) - 4.55]$$

ตารางที่ 2 Transitional probability ตั้งแต่ไม่เป็นมะเร็งตับจนถึงเสียชีวิตจากมะเร็งตับ

Age gr. (year)	Total corrected death	Population corrected	Prob. death 6 months
0	6,079	749,196	0.0040
1-4	3,100	3,261,740	0.0005
5-9	2,804	4,801,405	0.0003
10-14	2,619	4,868,102	0.0003
15-19	6,953	4,726,566	0.0007
20-24	9,273	5,263,047	0.0009
25-29	13,715	5,486,871	0.0012
30-34	18,234	5,652,337	0.0016
35-39	19,464	5,603,429	0.0017
40-44	20,600	5,054,287	0.0020
45-49	22,034	4,240,392	0.0026
50-54	24,210	3,329,029	0.0036
55-59	24,953	2,398,162	0.0052
60-64	28,577	2,004,326	0.0071
65-69	36,019	1,713,735	0.0105
70-74	40,341	1,257,952	0.0159
75-79	40,048	788,292	0.0251
80-84	33,587	418,246	0.0394
85-89	40,982	339,885	0.0585
90-94			Note
95-99			Prob. = $1 - \exp^{(- \text{annual rate} \times 0.5)}$
100+			

Data: Number of death and population (2004)

### Based-case analysis

การศึกษานี้เลือกประชากรอายุ 51 ปี เนื่องจากเป็นอายุเฉลี่ยของผู้ที่มีมาคัดกรอง HBV ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (จากฐานข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ)

Cost-effectiveness analysis จะใช้ Markov model ประมาณค่า cost และ outcome และวิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)

### การวิเคราะห์ความอ่อนไหว (Sensitivity Analysis)

Probabilistic Sensitivity Analysis ใช้ Monte Carlo simulation ในการหาผลกระทบต่ออัตราส่วนระหว่างผลต่างของต้นทุนในการคัดกรองกับไม่คัดกรอง ต่อผลต่างของประสิทธิผลที่เป็นจำนวนปีที่ปรับสถานะแล้วของการคัดกรองกับไม่คัดกรองมะเร็งตับทุก 6 เดือน (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ที่คาดว่าจะส่งผลต่อ ICER การวิเคราะห์จะเป็นการสุ่มค่าต่างๆ ที่อยู่ในช่วงการกระจายข้อมูล ทำให้ได้ค่าเฉลี่ย ICER ซึ่งเป็นผลจากทำซ้ำ 1,000 ครั้ง

### การวิเคราะห์การมีชีวิตรอด (Survival analysis)

1. หาจำนวนผู้ป่วย HCC จากฐานข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติตั้งแต่ ปีพ.ศ.2004 - 2008 โดยใช้รหัสของ HCC จาก ICD 10 ได้แก่ C 22.0
2. นับระยะเวลาที่เป็นโรครถึงเสียชีวิต (Time to death) นับจากวันแรกที่ได้รับการวินิจฉัย HCC ด้วยรหัส C 22.0 ในฐานข้อมูลจนถึงวันที่เสียชีวิต (จากข้อมูลของสำนักงานเขตราชเทวี กระทรวงมหาดไทย และฐานข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในการจำหน่ายผู้ป่วยด้วย Status = 8)
3. วิเคราะห์การมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็งตับโดย STATA

## ผลการศึกษา

### การวิเคราะห์การมีชีวิตรอด (Survival analysis) ของผู้ป่วยมะเร็งตับ

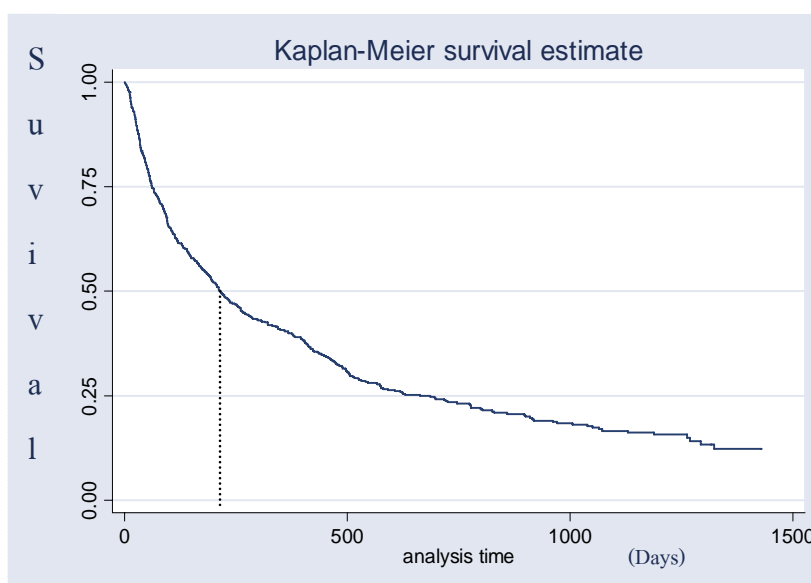
จำนวนผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้จากฐานข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติตั้งแต่ปีพ.ศ.2004 - 2008 มีจำนวน 1,013 ราย อายุเฉลี่ย 57.2 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 74.7 (757/1,013) และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดร้อยละ 5.6 (57/1,013) จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 570 ราย เป็นชายร้อยละ 76.5(436/570) ได้รับการผ่าตัดมะเร็งตับร้อยละ 3.3(19/570) ในกลุ่มที่มีชีวิตเป็นชายร้อยละ 72.5(321/443) และได้รับการผ่าตัดร้อยละ 8.6(38/443) ดังตารางที่ 3

#### ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งตับ

ลักษณะ	ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 1,013)	ผู้ป่วยเสียชีวิต (n = 570)	ผู้ป่วยมีชีวิต (n = 443)
อายุ mean (SD)	57.2(12.1)	57.0(12.4)	57.3(11.6)
เพศ (%ชาย)	757 (74.7%)	436(76.5%)	321(72.5%)
มะเร็งตับที่ได้รับการผ่าตัด (%)	57 (5.6%)	19(3.3%)	38(8.6%)

#### ตารางที่ 4 Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งตับ

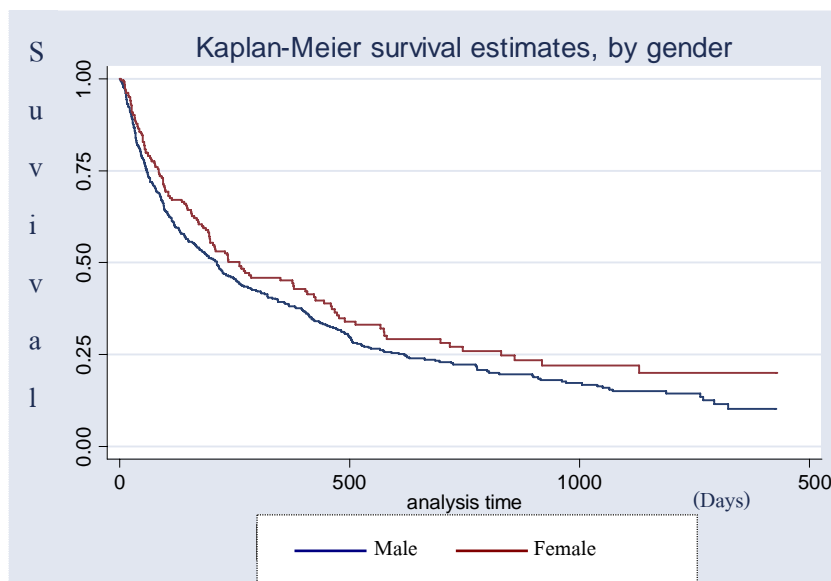
ผู้ป่วยมะเร็งตับ	จำนวน (คน)	ระยะเวลาที่มีชีวิตรอด (วัน)
ชาย	757	210.5
หญิง	256	259.6
รวม	1,013	215.6



แผนภูมิที่ 4 Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งตับ (n = 1,013)



จากการศึกษาพบผู้ป่วยมะเร็งระดับจำนวน 1,013 คนมีระยะเวลาการมีรอดชีวิต (median survival time) 215.6 วัน (7.1 เดือน) หากพิจารณาแยกเพศพบว่าเพศชาย และเพศหญิงมีอัตราการรอดชีวิต 210.5 วันและ 259.6 วันตามลำดับ (ตารางที่ 4 และแผนภูมิที่ 1-2) โดยเพศชายมีอัตราตายด้วยมะเร็งระดับมากกว่าเพศหญิง 1.23 เท่า อย่างไรก็ตาม เมื่อทดสอบความแตกต่างระหว่าง median survival time ของเพศชายและหญิงไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากการทดสอบด้วย log rank test (p-value = 0.052)



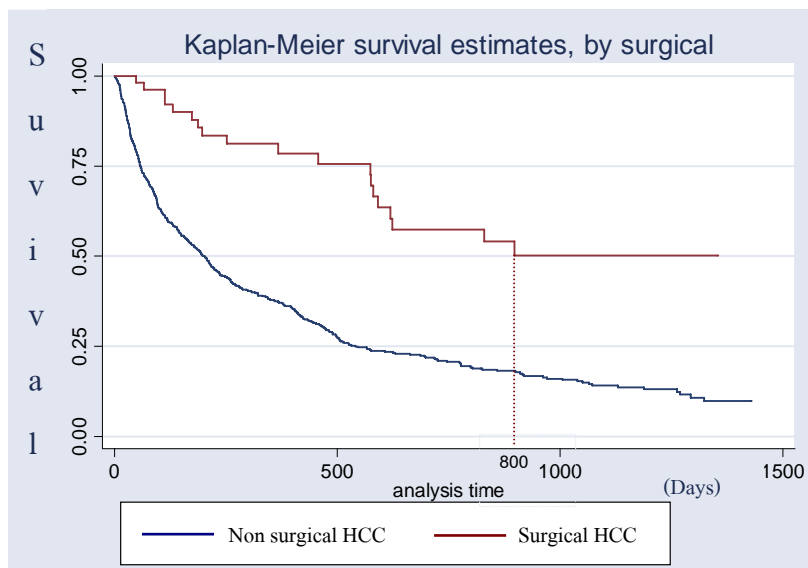
แผนภูมิที่ 5 Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งระดับในเพศชาย (n = 757) และเพศหญิง (n = 256)

#### ตารางที่ 5 Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งระดับที่ผ่าตัดได้และผ่าตัดไม่ได้

มะเร็งระดับ	จำนวน (คน)	ระยะเวลาการมีชีวิตรอด (วัน)
ผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้	57	800 <sup>†</sup>
ผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้	956	202

<sup>†</sup>ข้อมูลจากแผนภูมิที่ 6

ผู้ป่วยมะเร็งระดับกลุ่มที่ผ่าตัดไม่ได้ (Unresectable HCC) มีจำนวน 956 ราย และมีระยะเวลาการมีชีวิตรอด (Median survival time) 202 วัน ส่วนผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้มีจำนวน 57 รายมีระยะเวลาการมีชีวิตรอดประมาณ 800 วัน (จากแผนภูมิที่ 3) พบความแตกต่างดังกล่าวมีนัยสำคัญที่ p-value < 0.001 (ทดสอบด้วย log-rank test ได้ค่า chi square = 31.88) ดังนั้น ผู้ป่วยมะเร็งระดับที่ผ่าตัดไม่ได้มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าผู้ที่ผ่าตัดได้ 3.6 เท่า



แผนภูมิที่ 6 Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดได้ (n = 57) และผ่าตัดไม่ได้ (n = 956)

ตารางที่ 6 สัดส่วนการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็งตับ ณ เวลาต่างๆ (n = 1,013)

เวลา (ปี)	ผู้ป่วย HCC (คน)	เสียชีวิต (คน)	สูญหาย (คน)	Survival	SE	95 % CI
0.5	1,013	370	271	0.58	0.02	0.54 0.61
1.0	372	90	60	0.43	0.02	0.39 0.46
1.5	222	60	30	0.30	0.02	0.27 0.34
2.0	132	20	18	0.25	0.02	0.22 0.29
2.5	94	14	17	0.21	0.02	0.18 0.25
3.0	63	10	9	0.18	0.02	0.14 0.21
3.5	44	2	22	0.16	0.02	0.13 0.20
4.0	20	4	16	0.11	0.02	0.07 0.17

การมีชีวิตรอดของผู้ป่วย HCC เมื่อเวลาเปลี่ยนไปทุก 6 เดือน พบว่าใน 6 เดือนแรกผู้ป่วยมีสัดส่วนการรอดชีวิต 0.58 (95% CI: 0.54, 0.61) ซึ่งการรอดชีวิตจะลดลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป หากพิจารณาเมื่อเวลาผ่านไป 4 ปี พบสัดส่วนการรอดชีวิต 0.11 (95% CI: 0.07, 0.17) ดังตารางที่ 6

## ต้นทุน (Cost) ของผู้ป่วย

### 1. ต้นทุนของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ

#### 1.1 ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (Direct medical cost)

ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ได้จากราคาค่าตรวจรักษา (Charge) ผู้ป่วยในปีพ.ศ.2551 แล้วคำนวณกลับเป็นต้นทุนจริง โดยใช้ Cost to charge ratio ของงานตรวจสอบสุขภาพของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (cost to charge ratio =  $1/1.45 = 0.69$ )<sup>38</sup> ดังนั้น ต้นทุนทางตรงในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วย AFP และอัลตราซาวด์ตับเป็นจำนวนเงิน 186.30 บาท และ 414 บาท ตามลำดับ (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ

รายการ	ราคาค่าตรวจ (บาท)	ต้นทุน (บาท)
AFP	270	186.30
Liver ultrasound	600	414

#### 1.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ (Direct non-medical cost)

ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ที่ผู้มารับการตรวจคัดกรองต้องจ่ายต่อครั้ง (ทุก 6 เดือน) ซึ่งข้อมูลได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยจำนวน 30 รายที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าในแต่ละครั้งที่มาตรวจจะเสียค่าใช้จ่ายทั้งในส่วนของตนเองและญาติ ซึ่งได้แก่ ค่าเดินทางเป็นจำนวนเงินเฉลี่ย 870 บาท และค่าอาหารที่เพิ่มขึ้นจากการมาโรงพยาบาลให้เป็นจำนวนเงิน 127 บาท (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ของผู้ป่วย (n = 30)

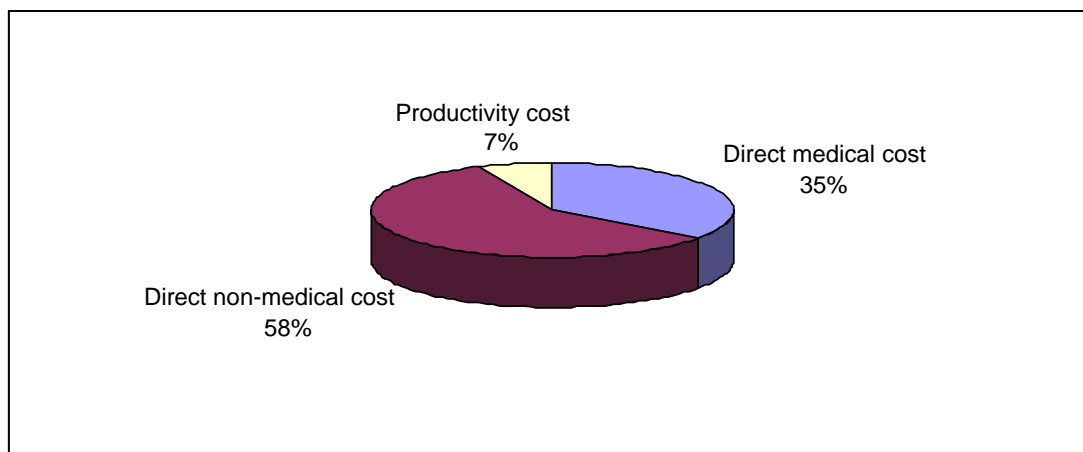
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ (บาท)	Mean (SD)
ค่าเดินทาง	870(1,070)
ค่าอาหารที่เพิ่มขึ้นจากการมาโรงพยาบาล (extra food)	127(184)

SD = Standard deviation

#### 1.3 ต้นทุนทางอ้อม (Indirect cost)

เนื่องจากในระยะเวลา 6 เดือนที่ผู้ป่วยต้องมาตรวจคัดกรองมะเร็งตับ 1 ครั้ง จะใช้เวลาเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 4.4(1.6) ชั่วโมง ดังนั้น หากคิดระยะเวลาตามอัตราค่าจ้างแรงงานขั้นต่ำที่ 203 บาทต่อวัน หรือ 8 ชั่วโมงทำงาน ค่าจ้างแรงงานจะเป็น 113(42) บาทต่อจำนวนชั่วโมงทำงานที่เสียไปเนื่องจากการมาตรวจคัดกรอง

ดังนั้น ในการมาตรวจคัดกรองแต่ละครั้งในระยะเวลา 6 เดือนพบว่าจะมีต้นทุนจากมุมมองของสังคม (ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ + ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ + ต้นทุนทางอ้อม) เท่ากับ 1,710.30 บาท โดยมีต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์เป็นต้นทุนหลักซึ่งได้แก่ ค่าเดินทาง และค่าอาหารที่เพิ่มขึ้นจากการมาโรงพยาบาล (แผนภูมิที่ 7)



แผนภูมิที่ 7 ต้นทุนของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในระยะ 6 เดือน

## 2. ต้นทุนของการรักษา HCC

### 2.1 ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ (Direct medical cost)

ต้นทุนค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลมะเร็งตับคำนวณจากค่าใช้จ่ายที่เรียกเก็บผู้ป่วยตลอดช่วงเวลาการรักษา โดยเฉลี่ยเป็นค่าใช้จ่ายต่อเดือนสำหรับผู้ป่วย HCC ที่ผ่าตัดได้เป็นจำนวนเงิน 18,095 บาท และผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้เป็นจำนวนเงิน 12,535 บาท เมื่อคำนวณเป็นค่าใช้จ่ายต่อ 6 เดือนจะเป็นเงินสำหรับผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้ 108,570 บาท และผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ 75,212 บาท

อย่างไรก็ตาม ค่าใช้จ่ายที่นำไปวิเคราะห์ในมุมมองเชิงสังคม โดยทั่วไปจะเป็นวิเคราะห์โดยใช้ราคาทุนของโรงพยาบาล ซึ่งในการศึกษานี้กำหนดอัตราการจัดราคาค่ายาและค่าใช้จ่ายอื่นๆ ด้วยการเพิ่มราคา (Mark up) ร้อยละ 25 จากราคาทุนจริงตามระเบียบการบริหารเวชภัณฑ์ที่กำหนดโดยกระทรวงสาธารณสุข ดังนั้น ต้นทุนจริงต่อ 6 เดือนในการรักษาผู้ป่วยที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในรายที่ผ่าตัดได้เป็นเงิน 81,427 บาท ผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ 56,409 บาท (ตารางที่ 9)

### ตารางที่ 9 ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

รายการ	Mean (SD)		
	ค่าใช้จ่าย 1 เดือน	ค่าใช้จ่าย 6 เดือน	ต้นทุน 6 เดือน
ค่ารักษาผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้ (n=101)	18,095(8,364)	108,570(50,186)	81,427(37,640)
ค่ารักษาผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ (n=945)	12,535(5,428)	75,212(32,567)	56,409(24,425)

SD = Standard deviation

## 2.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ (Direct non-medical cost)

ในระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 1.35 ครั้ง และมาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก (OPD) จำนวน 5 ครั้ง หากคิดที่ 6 เดือนผู้ป่วยจะมาโรงพยาบาลเฉลี่ย 3.18 ครั้ง ค่าใช้จ่ายในเดินทางและค่าอาหารที่เพิ่มขึ้นจะใช้ข้อมูลเกี่ยวกับการมาตรวจคัดกรองมะเร็งตับ นั่นคือ ค่าใช้จ่ายสำหรับ 6 เดือนในการเดินทางเป็นจำนวนเงินเฉลี่ย 2,762 บาท และค่าอาหารที่นอกเหนือจากโรงพยาบาลจัดให้เป็นจำนวนเงิน 403 บาท (ตารางที่ 10) ดังนั้น ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ในการรักษามะเร็งตับเป็นจำนวนเงินทั้งสิ้น 3,165 บาท

### ตารางที่ 10 ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ด้านการแพทย์ (บาท)	Mean (SD)	
	ต้นทุนต่อครั้ง	ต้นทุนใน 6 เดือน
ค่าเดินทาง	870(1,070)	2,762(3,397)
ค่าอาหารที่เพิ่มขึ้นจากการมาโรงพยาบาล (extra food)	127(184)	403(587)

SD = Standard deviation

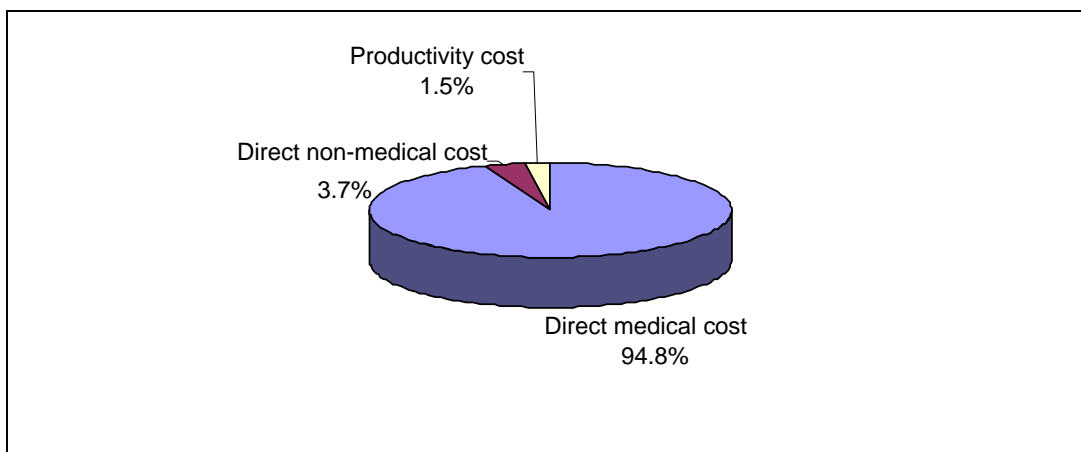
## 1.3 ต้นทุนทางอ้อม (Indirect cost)

ในระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยมีการมานอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 1.35 ครั้ง และมาตรวจที่ OPD 5 ครั้ง ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ในการนอนโรงพยาบาล (length of stay) ของผู้ป่วยมะเร็งตับที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติเป็นจำนวน 6(2.89) วัน (n =2,087 hospitalizations) พบว่าต้นทุนทางอ้อมจากการสูญเสียรายได้ (คิดจากค่าจ้างแรงงานขั้นต่ำ) ที่ต้องนอนโรงพยาบาลเป็นเงิน 1,218 บาท และมาตรวจที่ OPD เป็นเงิน 203 บาทต่อครั้ง เมื่อพิจารณาที่ 6 เดือนเป็นเงิน 822.15 บาทสำหรับกรนอนโรงพยาบาล และ 507.5 บาทเมื่อมาตรวจที่ OPD (ตารางที่ 11) ดังนั้น ต้นทุนทางอ้อมของการรักษาผู้ป่วยเป็นเงิน 1,329.65 บาท

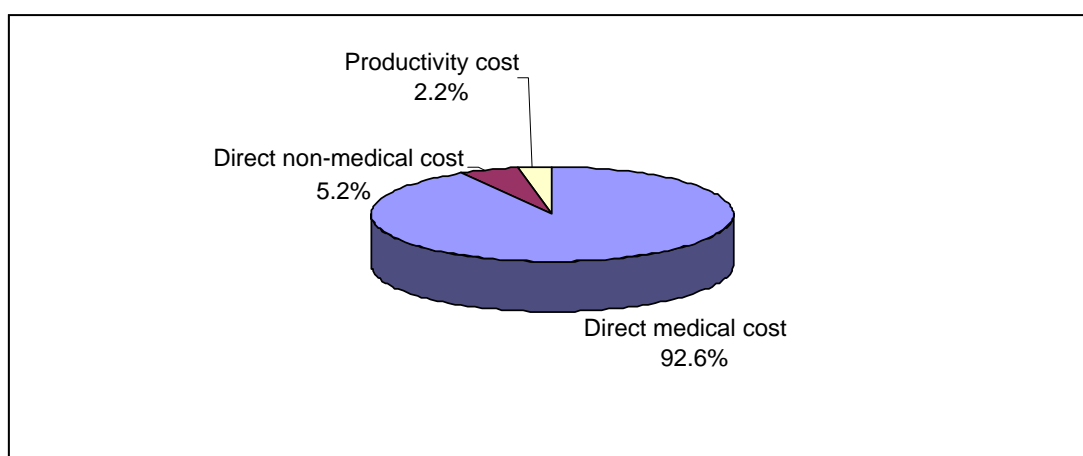
### ตารางที่ 11 ต้นทุนทางอ้อมในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ

รายการ	ต้นทุนต่อครั้ง (บาท)	ต้นทุนใน 6 เดือน (บาท)
Productivity loss จากการนอนโรงพยาบาล	1,218	822.15
Productivity loss จากการมาตรวจที่ OPD	203	507.50

โดยสรุปแล้ว พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดได้ (Resectable HCC) จะมีต้นทุนจากมุมมองของสังคมเฉลี่ย 85,921.65 บาทต่อ 6 เดือน โดยมีองค์ประกอบของต้นทุนหลักได้แก่ Direct medical cost ร้อยละ 94.8 สำหรับผู้ป่วย HCC ที่ผ่าตัดไม่ได้ (Unresectable HCC) จะมีต้นทุนที่ต่ำกว่า พบว่าต้นทุนในการรักษา 6 เดือนเฉลี่ยเท่ากับ 60,903.65 บาท ซึ่ง Direct medical cost ยังคงเป็นต้นทุนหลักร้อยละ 92.6 (แผนภูมิที่ 8-9)



แผนภูมิที่ 8 ต้นทุนของผู้ป่วย HCC ที่ผ่าตัดได้ในระยะ 6 เดือน



แผนภูมิที่ 9 ต้นทุนของผู้ป่วย HCC ที่ผ่าตัดไม่ได้ในระยะ 6 เดือน

### 3. ต้นทุน-ประสิทธิผล (Cost-effectiveness)

#### Based-case analysis

การคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (Incremental Cost-effectiveness ratio, ICER) ของอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ( $n = 6,313$ ) เท่ากับ 51 ปี ต้นทุน-ประสิทธิผลที่ได้จากการวิเคราะห์โดยใช้ค่าพารามิเตอร์จริง (Deterministic results) ในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับทุก 6 เดือนมีต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อ 1 ปี สุขภาวะที่ปรับคุณภาพชีวิตแล้ว (ICER) ของผู้ป่วย HCC ในเพศชายเป็นจำนวนเงิน 448,128 บาท และ 544,768 บาทในเพศหญิง (ตารางที่ 12)

ต้นทุน-ประสิทธิผลในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับทุก 6 เดือนเฉลี่ยจากการสุ่มค่าพารามิเตอร์ (Probabilistic results) จำนวน 1,000 ครั้ง พบว่าต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อ 1 ปี สุขภาวะที่ปรับคุณภาพชีวิตแล้วของผู้ป่วย HCC เป็นจำนวนเงิน 471,320 บาท (95% CI: 455,912, 486,727) ในเพศชาย (ตารางที่ 13 และแผนภูมิ 10) และ 560,336 บาท (95% CI: 542,846, 577,826) บาทในเพศหญิง (ตารางที่ 14 และแผนภูมิที่ 11)

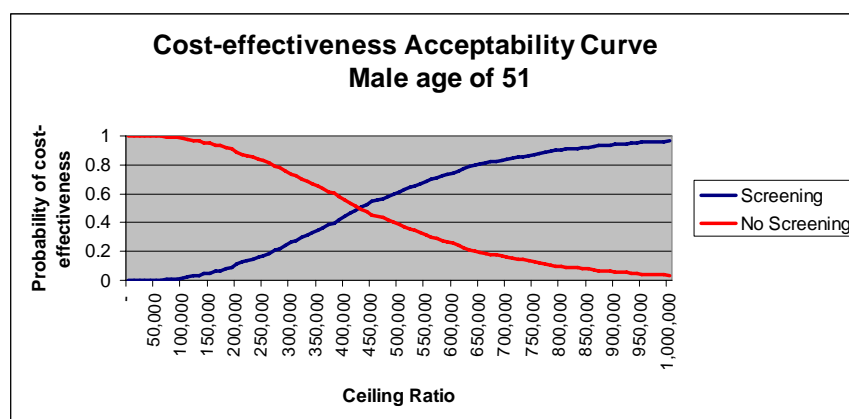
ตารางที่ 12 Deterministic results จากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ

Deterministic results	เพศชาย	เพศหญิง
Incremental cost (บาท)	391,703	338,790
Incremental life years saved (ปี)	1.13	0.80
Incremental QALYs saved (ปี)	0.87	0.62
ICER (cost per life year saved) (บาท)	345,833	421,456
ICER (cost per QALY) (บาท)	448,128	544,768

ตารางที่ 13 Probabilistic results จากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลการคัดกรองมะเร็งตับในเพศชาย

Probabilistic results	เพศชาย			
	ตรวจคัดกรอง		ไม่ตรวจคัดกรอง	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Cost (บาท)	1,287,961	1,245,189 - 1,330,732	875,617	847,129 - 904,104
QALYs (ปี)	9.822	9.74 - 9.90	8.93	8.85 - 9.00
Life year (ปี)	11.24	11.15 - 11.32	10.08	10.00 - 10.16
Incremental cost (บาท)	412,344	397,059 - 427,629		
Incremental QALYs (ปี)	0.8927	0.8747 - 0.9107		
Incremental life year (ปี)	1.16	1.13 - 1.18		
ICER (cost per QALY) (บาท)	471,320	455,912 - 486,727		

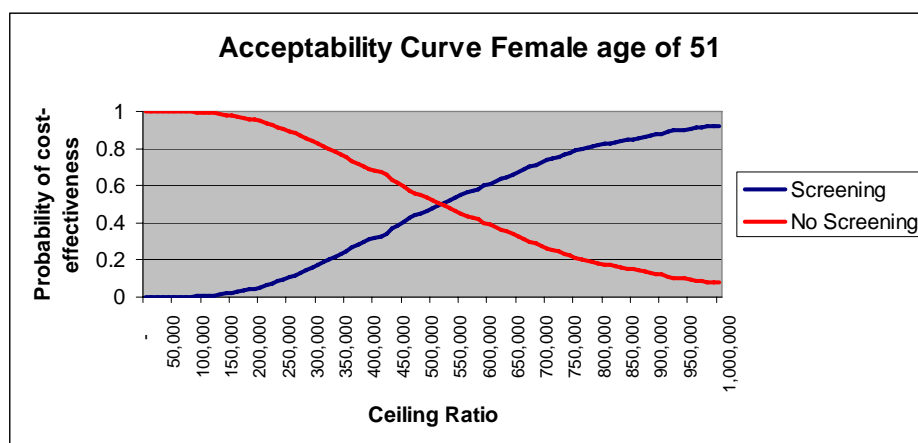
QALY = Quality adjusted life year, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio



แผนภูมิที่ 10 Cost-effectiveness acceptability curve ในเพศชายที่อายุเฉลี่ย 51 ปี

ตารางที่ 14 Probabilistic results จากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลการคัดกรองมะเร็งตับในเพศหญิง

Probabilistic results	เพศหญิง			
	ตรวจคัดกรอง		ไม่ตรวจคัดกรอง	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Cost (บาท)	1,053,327	1,017,665 - 1,088,990	712,286	688,063 - 736,508
QALYs (ปี)	12.663	12.589 - 12.737	12.036	11.950 - 12.103
Life year (ปี)	13.87	13.79 - 13.94	13.05	12.97 - 13.12
Incremental cost (บาท)	341,041	328,875 - 353,208		
Incremental QALYs (ปี)	0.637	0.622 - 0.651		
Incremental life year (ปี)	0.82	0.80 - 0.84		
ICER (cost per QALY) (บาท)	560,336	542,846 - 577,826		



แผนภูมิที่ 11 Cost-effectiveness acceptability curve ในเพศหญิงที่อายุเฉลี่ย 51 ปี

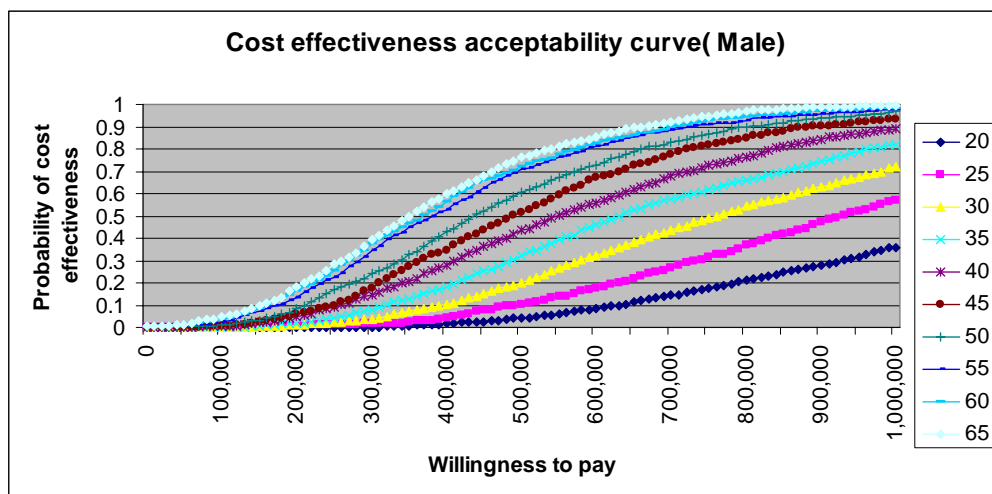
การพิจารณาความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับทุก 6 เดือนในผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังที่อายุ 20 – 65 ปี พบว่าการเริ่มตรวจคัดกรองที่อายุ 20 ปีมีต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อปีที่ปรับสุขภาวะแล้ว (QALY) ของมะเร็งตับ 1 ปีในเพศชายเป็นจำนวนเงิน 1,206,783 บาท และจะมีค่าลดลงเมื่อเริ่มทำการตรวจคัดกรองที่อายุสูงขึ้น โดยการคัดกรองที่อายุ 65 ปีมีต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่ม 378,066 บาทต่อ 1 QALY (ตารางที่ 15 และแผนภูมิ 12) ในขณะที่เพศหญิงเมื่อเริ่มคัดกรองมะเร็งตับทุก 6 เดือนตั้งแต่อายุ 20 ปีจะมีต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นต่อ 1 QALY ของผู้ป่วยมะเร็งตับเป็นจำนวนเงิน 1,540,861 บาท และต้นทุนจะลดลงเมื่อเริ่มทำการตรวจคัดกรองที่อายุสูงขึ้น โดยที่อายุ 65 ปีเพศหญิงต้องจ่ายเงินเพิ่มขึ้นเป็นเงิน 408,963 บาทต่อ QALY (ตารางที่ 16 และแผนภูมิที่ 13)



ตารางที่ 15 ICER ในแต่ละอายุที่เริ่มตรวจคัดกรองมะเร็งระดับในเพศชาย

อายุ (ปี)	Incremental Cost (บาท)	Incremental LYs saved (ปี)	Incremental QALYs saved (ปี)	ICER (cost per LY saved)	ICER (cost per QALY saved)
20	526,728	0.56	0.44	932,427	1,206,783
25	495,416	0.66	0.51	751,046	965,087
30	464,649	0.76	0.59	609,600	786,029
35	443,533	0.85	0.66	523,411	672,885
40	438,813	0.96	0.74	457,228	589,302
45	420,942	1.05	0.80	401,697	523,581
50	399,905	1.11	0.85	361,001	467,887
55	374,571	1.16	0.91	321,540	413,475
60	362,630	1.18	0.91	307,609	397,909
65	330,672	1.13	0.87	291,766	378,066

LY = Life year, QALY = Quality adjusted life year, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio

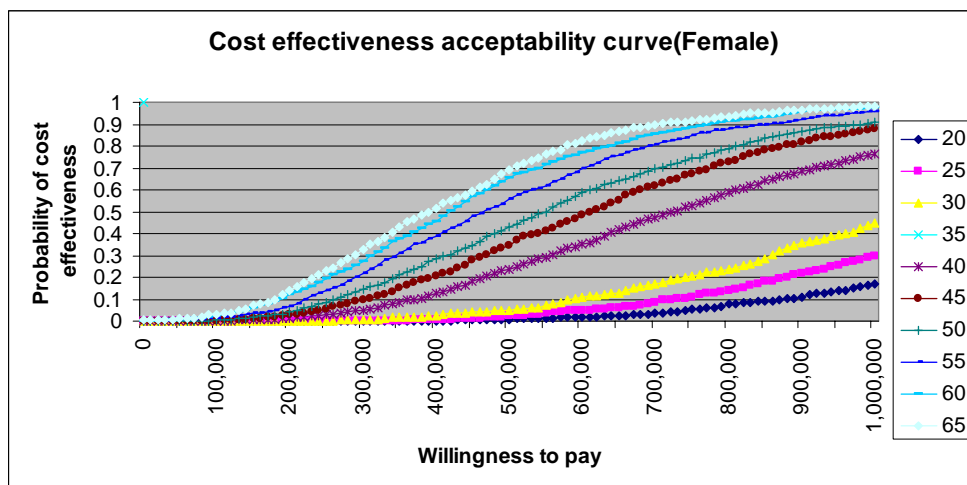


แผนภูมิที่ 12 Cost-effectiveness acceptability curve ในเพศชายที่อายุต่างๆ

ตารางที่ 16 ICER ในแต่ละอายุที่เริ่มตรวจคัดกรองมะเร็งตับในเพศหญิง

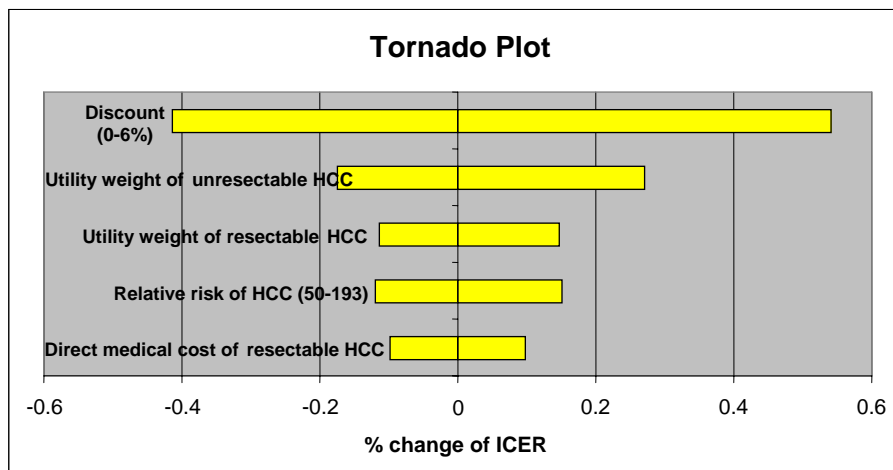
อายุ (ปี)	Incremental Cost (บาท)	Incremental LYs saved (ปี)	Incremental QALYs saved (ปี)	ICER (cost per LY saved)	ICER (cost per QALY saved)
20	457,964	0.38	0.30	1,200,457	1,540,861
25	434,486	0.43	0.34	1,010,499	1,296,041
30	432,146	0.52	0.40	832,657	1,076,254
35	400,555	0.59	0.46	677,929	874,396
40	393,917	0.69	0.53	573,316	736,363
45	358,559	0.74	0.58	481,677	622,129
50	355,781	0.81	0.62	439,511	572,303
55	315,263	0.84	0.65	374,765	486,029
60	296,126	0.86	0.67	342,989	440,276
65	239,768	0.76	0.59	313,443	408,963

LY = Life year, QALY = Quality adjusted life year, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio



แผนภูมิที่ 13 Cost-effectiveness acceptability curve ในเพศหญิงที่อายุต่างๆ

จากการวิเคราะห์ความอ่อนไหวทางเดียว (One way sensitivity analysis) ของตัวแปรที่คาดว่า จะส่งผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้นในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับทุก 6 เดือนต่อ ประสิทธิภาพที่ได้ (ICER) โดยแสดงด้วยแผนภูมิ Tornado ตัวแปรที่ทำการวิเคราะห์ความอ่อนไหว ได้แก่ อัตราส่วนลด (Discount rate) ที่เปลี่ยนแปลงระหว่าง 0-6%, ค่าถ่วงน้ำหนักคุณภาพชีวิตของ ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ (Utility weight of unresectable HCC), ค่าถ่วงน้ำหนักคุณภาพชีวิตของ ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ผ่าตัดได้ (Utility weight of resectable HCC), ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิด HCC (Relative risk, RR) และต้นทุนทางตรงทางการแพทย์สำหรับการรักษามะเร็งตับ (Direct medical cost for HCC) ซึ่ง ผลการวิเคราะห์พบว่า Discount rate มีผลต่อ ICER มากที่สุด รองลงมาเป็น Utility weight ของมะเร็งตับที่ผ่าตัดไม่ได้ และผ่าตัดได้ (แผนภูมิที่ 14)



แผนภูมิที่ 14 One way sensitivity analysis ของตัวแปรที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลง ICER

## สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด HCC ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติมีระยะเวลาการมีรอดชีวิต (Median survival time) 7.18 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจะมีระยะเวลาการมีชีวิตรอด (Survival time) สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดทั้งในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองและไม่ได้คัดกรอง ผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวตับอักเสบบีเป็นบวกหรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้รับการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับด้วยสารสื่อมะเร็ง Alpha fetoprotein (AFP) ร่วมกับอัลตราซาวด์ตับทุก 6 เดือนมีระยะเวลาการมีชีวิตรอด (Survival time) สูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งตับที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรอง เนื่องจากการคัดกรองจะทำให้พบมะเร็งตับที่สามารถทำผ่าตัดได้สูงกว่า

อย่างไรก็ตาม อัตราส่วนระหว่างผลต่างของต้นทุนในการคัดกรองทุก 6 เดือนกับไม่คัดกรองต่อผลต่างของประสิทธิผลที่เป็นจำนวนปีที่ปรับสถานะแล้ว (Quality adjusted life year, QALY) ของผู้ป่วยมะเร็งตับในเพศชายและหญิง รวมถึงการเริ่มต้นตรวจคัดกรองมะเร็งตับระหว่างอายุ 20 – 65 ปี มีค่าใช้จ่ายที่ต้องจ่ายเพิ่มต่อ 1 QALY ของผู้ป่วยมะเร็งตับทั้งเพศชายและหญิงมากกว่า 300,000 บาท

ดังนั้น การตรวจ Alpha fetoprotein และทำอัลตราซาวด์ตับทุก 6 เดือนจึงไม่คุ้มค่าใช้จ่ายในการคัดกรองมะเร็งตับสำหรับผู้ป่วยที่มีแอนติเจนที่ผิวตับอักเสบบีเป็นบวก หรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังในทุกอายุ เนื่องจากต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้น มากกว่าต้นทุนที่เป็นที่ยอมรับว่าความคุ้มค่าสำหรับประเทศไทย (ไม่เกิน 300,000 บาทต่อ QALY)

## อภิปรายและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งระดับที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติมี Median survival time 7.18 เดือน ซึ่งมากกว่ารายงานการศึกษาของ Pawarode<sup>39</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งระดับโดยรวมที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีการรอดชีวิตที่ 5.6 เดือน และ Tangkijvanich<sup>40</sup> พบ median survival time ของผู้ป่วย HCC เท่ากับ 5 เดือนเช่นกัน ทั้งนี้ มีความเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งระดับ ทำให้ตรวจพบในระยะที่สามารถผ่าตัดได้สูงกว่า ซึ่งสอดคล้องกับการทบทวนอย่างเป็นระบบของ Wun<sup>33</sup> และคณะพบว่าอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็งระดับที่ได้รับการตรวจคัดกรองสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรอง แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรองอาจทำให้พบมะเร็งในระยะต้นที่มีขนาดเล็กแต่อยู่ในตำแหน่งที่ผ่าตัดไม่ได้ Median survival time อาจไม่แตกต่างมะเร็งระดับที่มีขนาดใหญ่ที่ผ่าตัดไม่ได้ ดังนั้น เมื่อตรวจคัดกรองพบก้อนมะเร็งแล้วต้องพิจารณาดำเนินการของก้อนด้วยอย่างเราก็คตาม ผู้ป่วยมะเร็งระดับที่ศึกษา 1,013 รายอาจเป็นจำนวนที่น้อยเกินไป หากการเก็บรวบรวมข้อมูลทั้งหมดและได้ผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น Median survival time น่าจะต่ำกว่าที่ได้จากผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งระดับในกลุ่มที่ผ่าตัดไม่ได้มีเป็นจำนวนมาก และ Palliative treatment มีหลายวิธีการ รวมถึงผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ทั้งหมดถูกนำไปรวมอยู่ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด อาทิ การรักษามะเร็งระดับด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือด (Transarterial chemoembolization, TACE), การรักษาด้วยการจี้ด้วยความร้อน (local ablation), การรักษาแบบบรรเทาอาการ (Palliative treatment) เป็นต้น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TACE ในฐานะข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติบางรายไม่ใช่ผู้ป่วย HCC เนื่องจากก่อนการรักษาด้วยวิธี TACE ผู้ป่วยจะได้รับการฉีดสารทึบรังสีเพื่อตรวจลักษณะของหลอดเลือดบริเวณก้อนที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งระดับ หากพบลักษณะก้อนที่มีหลอดเลือดมาก (hyper-vascular mass) จึงจะรักษาด้วยวิธี TACE อย่างไรก็ตามลักษณะ hyper-vascular mass อาจไม่ใช่มะเร็งระดับทุกราย นอกจากนี้ มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ผ่าตัดไม่ได้จำนวนหนึ่งเมื่อได้รับการรักษาด้วยวิธี TACE แล้วสามารถกลับมารักษาด้วยวิธีการผ่าตัดได้อีกภายหลัง รวมถึงการรักษาแบบประคับประคองที่มีประสิทธิผลดี อาจทำให้ Median survival time ของผู้ป่วยมะเร็งระดับในภาพรวมของสถาบันมะเร็งแห่งชาติสูงได้ ดังนั้น การทำ Subgroup analysis จะทำให้เห็นความชัดเจนมากขึ้น โดยการแยกกลุ่มที่เป็น TACE ออกไป จะทำให้ทราบว่า Median survival time เฉพาะกลุ่ม palliative เป็นเท่าใด

ในการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองมะเร็งระดับพบว่า ไม่คุ้มค่าทั้งในเพศชายและหญิง รวมถึงทุกอายุที่เริ่มการตรวจคัดกรอง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ การขาดข้อมูลต้นทุนที่เกิดจากการขาดรายได้จากการประกอบอาชีพ กรณีที่ผู้ป่วยต้องพักฟื้นที่บ้านภายหลังการผ่าตัด และการใช้ข้อมูล Utility weight ของมะเร็งระดับจากต่างประเทศอาจไม่สะท้อนความเป็นจริงของผู้ป่วยมะเร็งระดับที่เป็นคนไทยได้ เนื่องจากการดำเนินโรคของมะเร็งระดับมีส่วนเกี่ยวข้องกับอายุ เพศ เชื้อชาติและภูมิประเทศ รวมถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งระดับในแต่ละประเทศ

อาจมีความแตกต่างกัน อีกทั้ง ผู้ป่วยมะเร็งตับกลุ่มที่ผ่าตัดได้ที่ปรากฏในฐานข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติมีจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ผ่าตัดไม่ได้ การคัดแยกใช้วิธีพิจารณาจาก ICD 9 CM ซึ่งจะมีเฉพาะผู้ป่วยที่ผ่านการผ่าตัดการ อย่างไรก็ตาม หากการลงข้อมูล ICD 9 CM หรือการบันทึกลงฐานข้อมูลไม่สมบูรณ์ การแยกกลุ่มผู้ป่วยก็มิโอกาสคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้

การใช้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาอื่นๆ แล้วแทนค่าลงในแบบจำลอง ทำให้ไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นข้อมูลของผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามที่ระยะเวลาเท่าใด การเกิดมะเร็งตับเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย เพศเป็นหนึ่งในปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งตับ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามะเร็งตับพบในชายมากกว่าหญิง แต่การรวบรวมข้อมูลพบว่าเพศหญิงมารับการตรวจคัดกรองมะเร็งตับมากกว่าเพศชาย การพิจารณาแต่ละตัวแปรต่างๆ รวมถึงอายุและเพศลงในแบบจำลองเพื่อหา Median survival time อาจไม่สะท้อนข้อมูลที่แท้จริงได้

ต้นทุนที่ใช้ในการศึกษาคิดจากเงินภาครัฐ และไม่ได้รวมค่าลงทุน (Capital cost) ค่าเสื่อมราคา (Depreciation cost) ของสถานที่ที่ตรวจ และรักษา ดังนั้น ต้นทุนที่ศึกษาจึงอาจไม่ใช่ต้นทุนที่แท้จริงทั้งหมด รวมถึงรัฐให้การสนับสนุนต้นทุนในบางส่วนด้วย และอาจมีค่าใช้จ่ายอื่นๆ ที่เป็นต้นทุนที่ผู้ป่วยจ่ายเองแต่ไม่ได้นำมาคิด อาทิ การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม แม้ผลการศึกษาพบว่า การตรวจ Alpha fetoprotein และอัลตราซาวด์ตับทุก 6 เดือนจะไม่คุ้มค่าในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ที่มีแอนติเจนที่ผิวของตับอักเสบบีเป็นบวกหรือผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังก็ตาม การตรวจคัดกรองมะเร็งตับในกลุ่มเสี่ยงเป็นไปตามหลักการทางวิชาการและเกิดประโยชน์ หากตรวจคัดกรองพบผู้ป่วยมะเร็งตับและสามารถผ่าตัดรักษาได้ ทั้งนี้ ต้องพิจารณาปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องร่วมด้วย อาทิ ด้านจริยธรรม เป็นต้น การคัดกรองมะเร็งตับในต่างประเทศมีความจำเป็น เนื่องจากปัญหาการฟุ้งร้องที่มีจำนวนมาก

## เอกสารอ้างอิง

1. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2005 May; 9(2):191-211.
2. Clinical practice guidelines on serum tumour markers 2003 [Online]. Available from: URL: [http://www.acadmed.org.my/cpg/CPGs%20on%20Tumour%20Markers%20-%20Draft%20of%2023Jul03\(ed%20JBL\)%20Final%20amendments%20120803.pdf](http://www.acadmed.org.my/cpg/CPGs%20on%20Tumour%20Markers%20-%20Draft%20of%2023Jul03(ed%20JBL)%20Final%20amendments%20120803.pdf). (accessed December 2007).
3. Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Can J Gastroenterol 2000 Sep; 14(8):703-9.
4. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. Ann N Y Acad Sci 2002; 963:13-20.
5. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiology view. J Clin Gastroenterol 2002 Nov-Dec; 35(5 Suppl 2):S72-8.
6. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. Gastroenterology 2004 Nov; 127(5 Suppl 1):S27-34.
7. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and screening. Semin Liv Dis 2005; 25(2):145-54.
8. Cancer in Thailand Vol. IV, 1998-2000. Bangkok. p 20-36.
9. Teo EK, Fock KM. Hepatocellular carcinoma: an Asian perspective. Dig Dis 2001; 19(4):263-8.
10. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15 Suppl: E25-30.
11. Merican I, Guan R, Amarapura D, Alexander Mj, Chutaputti A, Chien Rn, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. J Gastroenterol Hepatol 2000 Dec; 15(12):1356-61.
12. สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ. [Online]. Available from: URL: [http://www.nci.go.th/CPG\\_Carcinoma/Download/2.pdf](http://www.nci.go.th/CPG_Carcinoma/Download/2.pdf). (Accessed December 2007).
13. [Meissner HI](#), [Smith RA](#), [Rimer BK](#), [Wilson KM](#), [Rakowski W](#), [Vernon SW](#), et al. [Cancer](#) 2004 Sep; 101(5 Suppl):1107-17.

14. National Cancer Institute. Screening for hepatocellular cancer.[Online]. Available from: URL: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062840.html>. (accessed December 2007)
15. ครุณี วิริยาภรณ์, ทวีศักดิ์ แทนวันดี. การตรวจคัดกรอง Hepatocellular carcinoma. สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ กรกฎาคม-ธันวาคม 2549; 23(3):27-45.
16. National Cancer Centre Singapore. An overview: hepatocellular carcinoma. Cancer Update 2004; 4:6-7. [Online]. Available from: URL: [http://www.nccs.com.sg/pbcatation/CU/vol4\\_p6-7.htm](http://www.nccs.com.sg/pbcatation/CU/vol4_p6-7.htm). (accessed December, 2007)
17. Koteish A, Thuluvath PJ. Screening for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2002; 13:S185-90.
18. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasound screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127(5 Suppl 1):S108-12.
19. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. Semin Oncol 2001; 28(5):450-9.
20. Danta M, Barnes E, Dusheiko G. The surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17(5):491-6.
21. Liovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2004; 10(2 Suppl 1):S115-20.
22. Merican I. Screening for hepatocellular carcinoma. Med J Malaysia 1996; 51(1):12-7.
23. Nguyen MH, Keeffe EB. Screening for hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol 2002; 35(5 Suppl 2):S86-91.
24. Mok T, Lau WY, Leung N, Sung J, Leung TWL, Chan A, et al. Detection of pre-clinical (hidden) hepatocellular carcinoma among hepatitis-B (HBV) carriers with elevated alpha-fetoprotein and negative abdominal ultrasound in a prospective screening program. Proc Am Soc Clin Oncol 20: 2001.
25. Pockros PJ. Semiannual testing of alpha-feto protein levels for detecting early hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. Evidence-Based Gastroenterology 2001; 2(1):42-43.
26. Yuen MF, Lai CL. Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost-effectiveness. Ann Oncol 2003; 14(10):1463-7.
27. Ren F, Piao X, Jin A. Efficacy of ultrasonography and alpha-fetoprotein on early detection of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2006; 12(29):4656-9.
28. Gad A, Tanaka E, Matsumoto A, El-Hamid Serwah A, Attia F, Hassan A, et al. Ethnicity affects the diagnostic validity of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2005; 1:64-70.



29. Reichman TW, Bahramipour P, Barone A, Koneru B, Fisher A, Contractor D, et al. Hepatitis status, child-pugh classification, and serum AFP levels predict survival in patients treated with transarterial chemoembolization for unsectable hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(5):638-45.
30. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, Palaia R, Parisi V, Curley SA. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg* 1998; 227(4):513-8.
31. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123(6):357-60.
32. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(7):417-22.
33. Wun YT, Dickinson JA. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B. *Cochrane database of Systematic reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002799. DOI: 10.1002/14651858.CD002799.
34. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;15;61(10):1942-56.
35. Hutton DW, Tan D, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific Islander adults for hepatitis B. *Ann Intern Med* 2007;147(7):460-9.
36. Thompson CJ, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11(34):1-206.
37. Deerasamee S, Martin N, Sontipong S, Sriamporn S, Sriplung H, Srivatanakul P, et al. Cancer registration in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2001;2:79-84.
38. อมรรัตน์ วิจิตรลีลา. ต้นทุนการตรวจสุขภาพทั่วไปในโรงพยาบาลของรัฐ: ศึกษาเฉพาะสถาบันมะเร็งแห่งชาติ [วิทยานิพนธ์]. คณะเศรษฐศาสตร์: มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2543.
39. Pawarode A, Tangkijvanich P, Voravud N. Outcomes of primary hepatocellular carcinoma treatment: an 8-year experience with 368 patients in Thailand. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(8):822-4.
40. Tangkijvanich P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y. Gender difference in clinicopathologic features and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10(11):1547-50.