



รายงานวิจัย

การศึกษาการใช้ Asia-Pacific Colorectal Cancer Risk Score และการตรวจหาเลือด
แฝงในอุจจาระ (Fecal Immunochemical Test) ในการช่วยตรวจคัดกรองเนื้องอก
ลำไส้ใหญ่ในประเทศไทย

Feasibility of the Asia-Pacific colorectal cancer risk score and fecal
immunochemical test for prioritization in colorectal neoplasm screening in Thailand:

A multi-center study

โดย

สมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย

แหล่งทุน

สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

**การศึกษาการใช้ Asia-Pacific Colorectal Cancer Risk Score และ การตรวจหาเลือดแฝงใน
อุจจาระ (Fecal Immunochemical Test) ในการช่วยตรวจคัดกรองเนื้องอกลำไส้ใหญ่
ในประเทศไทย**

Feasibility of the Asia-Pacific colorectal cancer risk score and fecal immunochemical test for
prioritization in colorectal neoplasm screening in Thailand: A multi-center study

หน่วยงานที่รับผิดชอบ

คณะผู้วิจัยสาขาการแพทย์กลุ่มโรคระบบทางเดินอาหาร
และ สมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย

คณะผู้วิจัย

ศ.นพ. รัชสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รศ.นพ. พินิจ กุลละวณิชย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ศ.นพ.สมบัติ ตวีประเสริฐสุข

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รศ.นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรงพยาบาลศิริราช

นพ. ทวี รัตนชูเอก

หน่วยศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

ผศ.นพ.ศิริบูรณ์ อัครธัญญ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ผศ.นพ. อภิชาติ แสงจันทร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โรงพยาบาลศรีนครินทร์

นพ. พิเศษ พิเศษพงษ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรงพยาบาลมหาราชเชียงใหม่

พญ.สติมัย อนิวรรณ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คำนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่จัดเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตเป็นอันดับต้นๆของทั่วโลก ทั้งชาวตะวันตกและชาวเอเชีย รวมทั้งในประเทศไทย ในประเทศไทยมะเร็งลำไส้ใหญ่จัดเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตติดอันดับหนึ่งใน 3 ของประเทศไทย องค์การอนามัยโลกระบุมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นมะเร็งที่สามารถป้องกันได้ด้วยการตรวจคัดกรอง เนื่องจากมีการศึกษาหลายการศึกษายืนยันถึงประโยชน์ของการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ว่าสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ ลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ และอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ถึงร้อยละ 20-50 ดังนั้นจึงมีคำแนะนำจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่างประเทศให้เริ่มตรวจคัดกรองในประชากรทั่วไปที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และวิธีการตรวจมีหลายวิธี เช่น การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม การกำหนดแนวทางปฏิบัติเพื่อตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ระดับประเทศ ต้องพิจารณาหลากหลายด้านขึ้นกับบริบทของแต่ละประเทศ เช่น อุบัติการณ์การตรวจพบเนื้องอก จำแนกประชากรเสี่ยงต่อนื้องอกลำไส้ใหญ่ จุดตัดปริมาณเลือดแฝงที่ออกมาในอุจจาระ ความพร้อมในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ สำหรับประเทศไทยการนำมาปฏิบัติจริงในเวชปฏิบัติที่มีทรัพยากรค่อนข้างจำกัด ทั้งเรื่องงบประมาณ ศักยภาพการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

ดังนั้นการกำหนดแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ระดับประเทศ โดยปรับให้เหมาะสมกับทรัพยากร บุคลากรทางการแพทย์ ประชากรเสี่ยงต่อนื้องอกลำไส้ใหญ่ และอุบัติการณ์การตรวจพบเนื้องอก จึงมีความจำเป็นและสำคัญอย่างยิ่งต่อการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่อย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่า เพื่อลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทย จึงนับเป็นนิมิตหมายอันดีที่สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข สนับสนุนทุนวิจัยมุ่งเป้าด้านสุขภาพและชีวเวชศาสตร์ ประจำปี 2556 ให้กับทางสมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทยเพื่อทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้ Asia-Pacific Colorectal Cancer Risk Score และ การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระในการช่วยตรวจคัดกรองเนื้องอกลำไส้ใหญ่ในประเทศไทย ซึ่งจะนำผลการศึกษามาร่วมวางแผนแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ระดับประเทศให้เหมาะสมต่อไป

ศ.นพ. รัชสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

หัวหน้าโครงการวิจัย

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ประสบความสำเร็จได้เนื่องจากความร่วมมือกันของนักวิจัยและผู้ช่วยนักวิจัยทุกท่านของสถาบันต่างๆ ขอขอบพระคุณสถานบันวิจัยระบบสาธารณสุข ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนการวิจัย มุ่งเป้าด้านสุขภาพและชีวเวชศาสตร์ ประจำปีงบประมาณ 2556 และเครือข่ายวิจัยคลินิกสหสถาบัน (Clinical Research Collaboration Network; CRCN) ที่ให้คำแนะนำและติดตามความก้าวหน้าของโครงการวิจัยนี้มาโดยตลอด

ขอขอบคุณสมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย คณะแพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ประจำหน่วยระบบทางเดินอาหารประจำโรงพยาบาลต่างๆและทีมงานทุกท่านรวมถึงอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ข้อมูลอันเป็นประโยชน์เพื่องานวิจัยชิ้นนี้ หากมีสิ่งใดที่ทำให้เกิดความไม่สะดวกด้วยประการใดก็ดี ขอได้โปรดให้อภัยแก่คณะผู้ดำเนินงานโครงการวิจัย

ท้ายนี้ทางโครงการใคร่ขอขอบพระคุณทุกฝ่ายที่ให้การสนับสนุนเป็นอย่างดียิ่งมา ณ โอกาสนี้

ศ.นพ. รัชสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

หัวหน้าโครงการวิจัย

บทคัดย่อ

บทนำ มะเร็งลำไส้ใหญ่จัดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตติดอันดับต้นๆของทั่วโลก และประเทศไทย การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้จะช่วยลดอุบัติการณ์และลดอัตราการเสียชีวิตมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ อย่างไรก็ตาม การตรวจคัดกรองคำนึงถึง performance ของเครื่องมือ เกณฑ์การคัดกรองกลุ่มเสี่ยง และทรัพยากรทางสาธารณสุข ทำให้แต่ละประเทศมีแนวทางแตกต่างกัน ซึ่งปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีกำหนดแนวทางการตรวจคัดกรองระดับประชากรที่ชัดเจน

วัตถุประสงค์การศึกษา เพื่อศึกษา performance ของการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (FIT) และการประเมินความเสี่ยงทางคลินิก (Asia-Pacific Colorectal Cancer [APSC] risk score) ในการตรวจคัดกรองเนื้องอกลำไส้ใหญ่ในประเทศไทย

วิธีการศึกษา รูปแบบการศึกษา cross-sectional study ในอาสาสมัครที่ไม่มีอาการผิดปกติทางลำไส้ใหญ่ อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป หรือ มีญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เข้ารับบริการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่โรงพยาบาลในกรุงเทพฯและภูมิภาค ในช่วงเวลา พฤศจิกายน พ.ศ. 2556 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2559 โดยอาสาสมัครทุกคนจะได้รับการตรวจคัดกรองด้วยการส่องลำไส้ใหญ่เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย และอาสาสมัครทุกคนได้รับการซักประวัติเพื่อประเมิน APCS score และเก็บอุจจาระเพื่อส่งตรวจ quantitative FIT ในการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ หากพบติ่งเนื้อจะตัดออก หรือพบเนื้องอกจะตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิ โดยแพทย์ส่องกล้องจะไม่ทราบถึง APCS score และผล FIT วัดผลจาก performance ของการประเมินความเสี่ยงทางคลินิก APCS score, การตรวจ FIT ในแต่ละจุดตัด (25, 50, 100, 150 และ 200 ng/ml) แบ่งกลุ่มอาสาสมัครตามผล APCS score และ FIT ในจุดตัดที่เหมาะสม ออกเป็น 4 กลุ่ม 1.) FIT บวกและ high risk 2.) FIT บวกและ average risk 3.) FIT ลบและ high risk 4.) FIT ลบและ average risk โดยมุ่งดูอัตราการตรวจพบ advanced neoplasm และมะเร็งลำไส้ใหญ่ในแต่ละกลุ่ม

ผลการศึกษา อาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1,606 คน อายุเฉลี่ย 59.1 ± 7.5 ปี ร้อยละ 64 ของอาสาสมัครเป็นเพศหญิง ร้อยละ 19.8 ของอาสาสมัครมีประวัติญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ จากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในอาสาสมัครทั้งหมด 1,606 คน พบ advanced neoplasia จำนวน 143 คน พบมะเร็งลำไส้ใหญ่ จำนวน 16 คน ดังนั้นความชุกของ advanced neoplasia คิดเป็นร้อยละ 8.9 ความชุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่คิดเป็นร้อยละ 1.0 จากการทดสอบ performance ของ FIT พบว่าจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการตรวจคัดกรองเนื้องอกลำไส้ใหญ่ คือ 150 ng/ml สำหรับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ มีความไวร้อยละ 81.3 ความจำเพาะร้อยละ 95.7 มีจำนวนอาสาสมัครที่มารับการคัดกรอง (number needed to screen, NNS) เพื่อตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 ราย เป็นจำนวน 124 คน มีจำนวนอาสาสมัครที่ต้องมาส่องกล้อง (number needed to colonoscopy, NNC) เพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 คนเป็น 7 คน สำหรับ

การวินิจฉัย advanced neoplasia มีค่าความไวร้อยละ 18.2 ความจำเพาะร้อยละ 96.2 NNS 62 คน NNC 4 คน จากการประเมินความเสี่ยงทางคลินิก APCS score มีอาสาสมัครกลุ่มเสี่ยงสูง 454 คน คิดร้อยละ 28 พบว่าอาสาสมัครกลุ่มนี้ มีความเสี่ยงต่อการตรวจพบ advanced neoplasia 1.78 เท่า (RR, 1.78; 95% CI, 1.30 - 2.44) และมีความเสี่ยงต่อการตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 4.23 เท่า (RR, 4.23; 95% CI, 1.55 – 11.57) จำแนกอาสาสมัครตามผล FIT ที่จุดตัด 150 ng/ml และ APCS score พบว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ 1 มี 29 คน ร้อยละ 1.8 กลุ่มที่ 2 มี 53 คน ร้อยละ 3.3 กลุ่มที่ 3 มี 425 คน ร้อยละ 26.5 กลุ่มที่ 4 มี 1,099 คน ร้อยละ 68.4 ความชุกของ advanced neoplasia และมะเร็งลำไส้ใหญ่ใน 4 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยพบว่า กลุ่มที่ 1 FIT บวกและ high risk มีความชุก advanced neoplasia สูงที่สุด ร้อยละ 37.9 ความชุกมะเร็งลำไส้ใหญ่สูงที่สุด ร้อยละ 27.6 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 4 FIT ลบและ average risk พบว่า กลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 มีความเสี่ยงต่อการตรวจพบ advanced neoplasia เพิ่มขึ้นเป็น 6 เท่า (RR, 6.04; 95% CI 3.60 – 10.15), 4.5 เท่า (RR, 4.51; 95% CI 2.77 – 7.33) และ 1.8 เท่า (RR, 1.80; 95% CI 1.27 – 2.56) ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา การตรวจ FIT โดยใช้จุดตัดที่ 150 ng/ml เป็นจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการตรวจคัดกรอง advanced neoplasia และมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทย หากทำการคัดกรองจำนวน 62 คนจะวินิจฉัย advanced neoplasia ได้ 1 คน และ คัดกรองจำนวน 124 คนจะวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ 1 คน การใช้การประเมินทางคลินิก APCS score ร่วมกับ FIT ช่วยคัดเลือกอาสาสมัครกลุ่มเสี่ยงต่อการตรวจพบ advanced neoplasia และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เพื่อช่วยจัดลำดับคนที่มีความเสี่ยงสูงเข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ อาสาสมัครกลุ่มเสี่ยงสูงและมีผล FIT เป็นบวกควรได้รับการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่เป็นกลุ่มแรกก่อน

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	13
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม	16
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย	25
บทที่ 4 ผลการวิจัย	31
บทที่ 5 อภิปรายและวิจารณ์ผล	48
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	53
เอกสารอ้างอิง	64
ภาคผนวก	68
ผลผลิตตามเป้าหมาย	68
แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลโครงการวิจัย	74
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	77
เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย	84
สารบัญแผนภูมิ	
แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการศึกษา	29
แผนภูมิที่ 2 ผลการลงทะเบียนเพื่อเข้าสู่การศึกษา	31
แผนภูมิที่ 3 FIT-based colonoscopy algorithm	60
แผนภูมิที่ 4 risk score and FIT-based colonoscopy algorithm	61
สารบัญภาพ	
ภาพที่ 1 กลไกการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่	16
ภาพที่ 2 แนวคิดเรื่องการป้องกันมะเร็งลำไส้ใหญ่	17
ภาพที่ 3 อัตราการเสียชีวิตสะสมจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยวิธีหาเลือดแฝงในอุจจาระเทียบกับประชากรกลุ่มควบคุม	20

ภาพที่ 4 อัตราการเสียชีวิตสะสมจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ในกลุ่มที่ได้รับการตัดติ่งเนื้อ adenoma เทียบกับประชากรทั่วไป	23
ภาพที่ 5 กราฟ ROC curve (ก) แสดง performance ของ quantitative FIT (ข) แสดง performance ของแต่ละจุดตัด FIT เพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่	27
ภาพที่ 6 กราฟ ROC curve (ก) แสดง performance ของ quantitative FIT (ข) แสดง performance ของแต่ละจุดตัด FIT เพื่อวินิจฉัย advanced neoplasia	40
ภาพที่ 7 การประเมินความเสี่ยงทางคลินิกด้วย APCS score ในอาสาสมัคร 1,606 คน	42
ภาพที่ 8 ความชุกของ adenoma, advanced neoplasia และมะเร็งลำไส้ใหญ่ในอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงทางคลินิกสูง และอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงทางคลินิกปกติ จำแนกโดย APCS score	42
ภาพที่ 9 กราฟ ROC curve (ก) แสดง performance ของ APCS score ในกลุ่มเสี่ยงสูง เพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ (ข) แสดง performance ของ APCS score ในกลุ่มเสี่ยงสูง เพื่อวินิจฉัย advanced neoplasia	43
ภาพที่ 10 การแบ่งกลุ่มอาสาสมัครตามผล FIT และการประเมินความเสี่ยงทางคลินิกด้วย APCS score	44
ภาพที่ 11 ความชุกของ adenoma, advanced neoplasia และมะเร็งลำไส้ใหญ่ในอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม จำแนกโดยผล FIT และ APCS score	44
ภาพที่ 12 การนำเสนอผลงานวิจัยระดับนานาชาติ (Digestive Disease Week 2016) ที่ USA เรื่อง The optimum cut-off level of fecal immunochemical test for colorectal cancer screening in limited colonoscopy resource country: a multi-center study from Thailand	71
ภาพที่ 13 การนำเสนอผลงานระดับนานาชาติ (Digestive Diseases Weeks 2016) ที่ USA เรื่อง The differences in adenoma detection rates and the numbers of adenomas per colonoscopy in FIT-based colonoscopy vs. primary screening colonoscopy: A multi-center study in Thailand	72
ภาพที่ 14 การนำเสนอผลงานระดับนานาชาติ (United European Gastroenterology Week 2016) ที่ Vienna เรื่อง Combination fecal immunochemical test and clinical risk scores to prioritize screening colonoscopy: A multicenter study in Thailand	73

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1: Asia-Pacific Colorectal Screening Score (APCS score)	19
ตารางที่ 2 ทดสอบการวินิจฉัยติ่งเนื้อ advanced adenoma ด้วยการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระเชิงคุณภาพ (qualitative test)	21
ตารางที่ 3 ทดสอบการวินิจฉัยติ่งเนื้อ advanced adenoma ด้วยการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระเชิงปริมาณ (quantitative test) แต่ละจุดตัด	21
ตารางที่ 4 สรุปวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามคำแนะนำจากสมาคมแพทย์เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหารประเทศสหรัฐอเมริกา และ กลุ่มประเทศ Asia-Pacific	24
ตารางที่ 5 แสดงจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาแยกตามโรงพยาบาลต่างๆ	32
ตารางที่ 6 ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร	33
ตารางที่ 7 คุณภาพการส่องกล้องลำไส้ใหญ่	34
ตารางที่ 8 ความชุกของติ่งเนื้อ adenoma, advanced adenoma และมะเร็งลำไส้ใหญ่	35
ตารางที่ 9 performance ของ FIT ในแต่ละจุดตัดต่อการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่	38
ตารางที่ 10 performance ของ FIT ในแต่ละจุดตัดต่อการวินิจฉัย advanced neoplasia	41
ตารางที่ 11 เปรียบเทียบ performance การใช้ FIT อย่างเดียว กับการใช้การประเมินความเสี่ยงทางคลินิกร่วมกับผล FIT ในการตรวจคัดกรอง	46
ตารางที่ 12 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการตรวจพบ advanced neoplasia ในอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม แบ่งตาม การประเมินความเสี่ยงทางคลินิก และ ผล FIT	47
ตารางที่ 13 performance ของ FIT ที่จุดตัด 150 ng/ml ต่อการตรวจคัดกรองฯและปริมาณการส่องกล้อง	49
ตารางที่ 14 performance ของ APCS score ต่อการตรวจคัดกรองฯและปริมาณการส่องกล้อง	51
ตารางที่ 15 แบบประเมินความเสี่ยงต่อการตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ (APCS score)	54
ตารางที่ 16 performance ของ risk score และ FIT ต่อการตรวจคัดกรองฯและปริมาณการส่องกล้อง	62

ตารางที่ 17 เปรียบเทียบ performance FIT-based colonoscopy และ risk score and FIT-based colonoscopy	63
ตารางที่ 18 ผลผลิตตามเป้าหมาย	69

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

1. ตึ่งเนื้อ adenoma คือ ตึ่งเนื้อที่พบที่ลำไส้ใหญ่ เกิดจากเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่มีการเจริญเติบโตผิดปกติ (dysplasia) แบ่งออกตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ดังนี้
 - 1.1 แบ่งตามรูปร่างและการเรียงตัวของเซลล์ 4 ชนิด
 - 1.1.1 ชนิด tubular
 - 1.1.2 ชนิด villous
 - 1.1.3 ชนิด tubulovillous
 - 1.1.4 ชนิด sessile serrated
 - 1.2 แบ่งตามความรุนแรงของเซลล์เจริญผิดปกติ 2 ชนิด
 - 1.2.1 ชนิดมีเซลล์เยื่อบุผิวผิดปกติน้อย (low grade dysplasia)
 - 1.2.2 ชนิดมีเซลล์เยื่อบุผิวผิดปกติมาก (high grade dysplasia)
2. ตึ่งเนื้อ advanced adenoma คือ ตึ่งเนื้อ adenoma มีขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตรขึ้นไป หรือ มีลักษณะจากการตรวจทางพยาธิวิทยาพบเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้มีความผิดปกติมาก (high grade dysplasia) หรือ ที่มีลักษณะ villous มากกว่าร้อยละ 25 ของตึ่งเนื้อ
3. เนื้องอกลำไส้ advanced colorectal neoplasia ประกอบด้วย ตึ่งเนื้อ advanced adenoma และ มะเร็งลำไส้ใหญ่
4. มะเร็งลำไส้ แบ่งออกตามลักษณะการลุกลามชั้นเยื่อบุผิวเป็น 2 กลุ่ม
 - 4.1 Intramucosal cancer คือ มะเร็งลำไส้ที่เซลล์มะเร็งอยู่จำกัดในชั้นเยื่อบุผิว (muscularis mucosae) ซึ่งสามารถรักษาด้วยการตัดเนื้องอกผ่านการส่องลำไส้ใหญ่ได้
 - 4.2 Invasive cancer หมายถึง เซลล์มะเร็งลุกลามทะลุชั้นเยื่อบุผิว muscularis mucosae มะเร็งชนิดนี้ต้องการรักษาด้วยการผ่าตัดลำไส้ใหญ่
5. การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (Fecal immunochemical test, FIT) คือ การตรวจวัดปริมาณฮีโมโกลบินที่ออกมาในอุจจาระ หน่วยเป็น นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ng/ml) และการกำหนดค่าจุดตัด (cut-off) เกณฑ์ผลการตรวจเป็นบวก ขึ้นกับแต่ละการศึกษามีค่าตั้งแต่ 20 -200 ng/ml

บทที่ 1

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่จัดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับ 4 ของที่พบทั่วโลก¹ ในประเทศไทย พบอุบัติการณ์สูงขึ้นจากการสำรวจตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533-2551 และจากการศึกษาปี พ.ศ.2541-2543 พบอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 8.8 ในผู้ชาย ร้อยละ 7.6 ในผู้หญิง จัดเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับที่ 3 ในผู้ชาย เป็นอันดับที่ 5 ในผู้หญิง ส่วนใหญ่วินิจฉัยได้ตอนระยะมะเร็งแพร่กระจายไปแล้ว มีเพียงร้อยละ 10 เท่านั้นที่สามารถวินิจฉัยได้ในระยะเริ่มต้น²

จากการสำรวจข้อมูลแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปในประเทศไทย ทศนคติและความรู้เรื่องการคัดกรองมะเร็ง ลำไส้ใหญ่ พบว่า 2 ใน 3 ไม่เห็นความสำคัญของการคัดกรอง หรือเลือกวิธีตรวจไม่ถูกต้อง รวมทั้งมีปัญหาค่าใช้จ่ายในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่³ ทั้งนี้มีหลักฐานยืนยันและแนวทางปฏิบัติของประเทศตะวันตกและเอเชียแปซิฟิก การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่จะช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้⁴⁻⁶ โดยแนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประชากรทั่วไปที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปจัดเป็นผู้ที่มีความเสี่ยง (average risk)⁷⁻⁹ โดยปัจจุบัน ยอมรับวิธีการตรวจคัดกรองที่มีประสิทธิภาพ ได้แก่ การตรวจด้วยวิธีการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ เพราะสามารถตรวจหาเนื้องอกได้แม่นยำ จัดเป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจวินิจฉัยเนื้องอกลำไส้ใหญ่ อีกทั้งสามารถทำการรักษาโดยการตัดติ่งเนื้อลำไส้ออกได้ในเวลาเดียวกัน หากแต่การตรวจนี้ต้องอาศัย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการส่องกล้องทางเดินอาหาร และโรงพยาบาลที่มีอุปกรณ์ส่องกล้อง ซึ่งประชากรที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปในประเทศไทย มีจำนวนมากกว่า 10,000,000 คนโดยประมาณ¹⁰ ขณะที่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการส่องกล้องทางเดินอาหาร ในจำนวน 1000 คน โดยประมาณ¹¹ ทำให้การตรวจด้วยวิธีคัดกรองด้วยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่แบบนี้ไม่สามารถเป็นไปได้ในระดับประเทศ

อย่างไรก็ตาม มีวิธีการตรวจคัดกรองโดยวิธีอื่นเพื่อคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการตรวจพบเนื้องอกลำไส้มาตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ เช่น วิธีการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (Fecal immunochemical test; FIT) มาใช้เพื่อคัดกรองผู้ที่มีเลือดแฝงออกมาในอุจจาระ เข้ารับก่อนส่องกล้องลำไส้ใหญ่ต่อไป ซึ่งจัดว่ามีประโยชน์สำหรับประเทศที่มีทรัพยากรทางสาธารณสุขจำกัด ดังเช่นประเทศไทย อย่างไรก็ตามการกำหนดจุดตัดปริมาณเลือดที่ออกมาในอุจจาระขึ้นกับความชุกในการตรวจพบเนื้องอก และศักยภาพในการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ เพราะหากกำหนดจุดตัดต่ำ เพิ่มความไวต่อการตรวจพบ แต่ก็จะลดความจำเพาะ เพิ่มจำนวนผลบวกлож ที่สำคัญเพิ่มจำนวนการส่องกล้องลำไส้ใหญ่โดยไม่จำเป็น เป็นการสิ้นเปลืองทรัพยากร ขณะที่กำหนดจุดตัดสูงเกินไป มีความไวลดลง และอาจมีผลต่อการตรวจไม่พบมะเร็ง

ลำไส้ใหญ่ในระยะ intramucosal cancer ได้ แต่จะเพิ่มความจำเพาะ และลดปริมาณการส่องกล้องลำไส้ นอกจากนี้ มีการนำปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก ได้แก่ จำแนกอายุ เพศ ประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัว และการสูบบุหรี่ ซึ่งมีการศึกษาและกำหนดเป็นคะแนนใช้ประเมินความเสี่ยง (Asia-Pacific Colorectal Screening score; APCS score) เพื่อช่วยจำแนกผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการตรวจพบเนื้องอกลำไส้

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก (APCS score) และการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทยมาก่อน รวมทั้งไม่มีการกำหนดจุดตัดปริมาณฮีโมโกลบินสำหรับประเทศไทย และเพื่อเป็นประโยชน์ สำหรับการวางแผนจัดทำแนวปฏิบัติในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทยต่อไป จึงเป็นที่มาของ การวิจัยครั้งนี้

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. ศึกษาการใช้ APCS score เพื่อประเมินความเสี่ยงทางคลินิก และ การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (FIT) ต่อการตรวจพบเนื้องอกลำไส้ใหญ่ ในผู้ที่มีความเสี่ยง average risk ในประเทศไทย โดยมีจุดที่
 - 1.1. ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยเนื้องอกลำไส้ใหญ่
 - 1.2. หาจุดตัดปริมาณฮีโมโกลบินที่เหมาะสมในการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ โดยพิจารณาที่ 25, 50, 100, 150 และ 200 ng/ml
2. ความชุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่และเนื้องอกลำไส้ใหญ่ ในประชากรแต่ละกลุ่ม
 - 2.1. ประชากรทั่วไปที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปี
 - 2.2. จำแนกตามการจัดกลุ่มคะแนนความเสี่ยงทางคลินิก ได้แก่ ประชากรเสี่ยงสูง และความเสี่ยงปกติ
 - 2.3. จำแนกตามการจัดกลุ่มคะแนนความเสี่ยงทางคลินิก ร่วมกับ ผลการตรวจเลือดแฝงในอุจจาระ

ขอบเขตของโครงการวิจัย

จัดทำงานวิจัยในเวลา 2 ปี โดยทำการศึกษาในประชากรที่มีที่มีความเสี่ยงทั่วไปที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป หรือประชากรที่มีญาติชั้นที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ก่อนอายุ 45 ปี เมื่อประชากรมีอายุที่ญาติเป็นมะเร็งครบ 10 ปี ที่เข้ารับบริการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่โรงพยาบาลในกรุงเทพฯ และภูมิภาคต่างๆ ที่เข้าร่วมวิจัย จำนวน 1,500 คน โดยความสมัครใจและผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมแล้ว

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ และหน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

- ทราบความไวและความจำเพาะของการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระต่อการตรวจพบเนื้องอกลำไส้ใหญ่ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ในผู้ที่มีความเสี่ยงทั่วไป และสรุปหาจุดตัดปริมาณฮีโมโกลบินที่เหมาะสมสำหรับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ สำหรับประเทศไทย

- ทราบถึงความชุกของเนื้องอกลำไส้ใหญ่ และมะเร็งลำไส้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยในผู้ที่มีความเสี่ยงทั่วไป และความเสี่ยงสูงในประเทศไทย

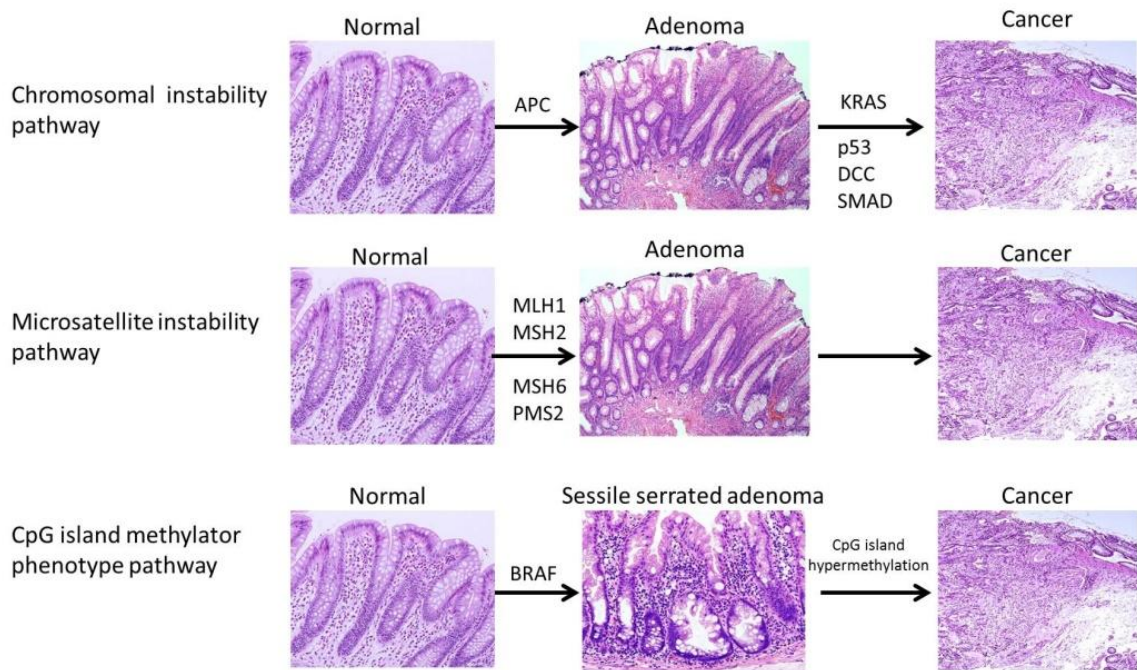
- เพื่อใช้เป็นแนวทางสำหรับการวางแผน การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประชากรไทย ระดับประเทศ สำหรับสมาคมโรคทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยต่อไป

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

พยาธิกำเนิดมะเร็งลำไส้ใหญ่

มะเร็งลำไส้ใหญ่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุลำไส้ปกติ ไปเป็นการแบ่งตัวมากกว่าปกติ ต่อมาขนาดโตขึ้นเป็นติ่งเนื้อลำไส้ และเมื่อติ่งเนื้อขยายใหญ่จะเริ่มมีเซลล์มะเร็งเกิดขึ้นบนติ่งเนื้อ และเซลล์มะเร็งแบ่งตัวทั่วทั้งติ่งเนื้อจนกลายเป็นก้อนมะเร็งลำไส้ใหญ่ กลไกนี้เรียกว่า ทฤษฎี adenoma-carcinoma sequence (ภาพที่ 1) ซึ่งมีพหุปัจจัยต่อการเปลี่ยนแปลงระดับโครโมโซมและยีนที่เซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่



ภาพที่ 1 กลไกการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่

ธรรมชาติของติ่งเนื้อ adenoma

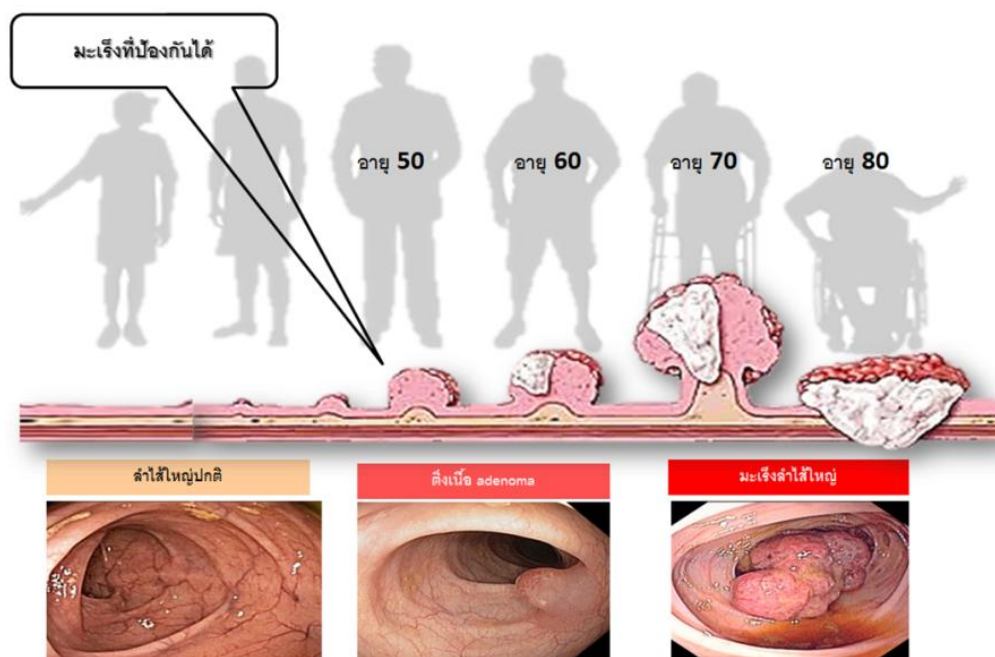
การศึกษาในติ่งเนื้อ adenoma ที่มีลักษณะ ขนาดใหญ่มากกว่า 1 เซนติเมตร หรือ มีลักษณะทางพยาธิ villous พบเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ร่วมแล้วร้อยละ 10¹² และมีอัตราการกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 3 และร้อยละ 17 ต่อปี ตามลำดับ¹³ หากพบว่ามีเซลล์ผิดปกติรุนแรง (high grade) พบเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ร่วมแล้วสูงถึงร้อยละ 27¹² และมีอัตราการกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 37 ต่อปี¹³

วัตถุประสงค์ของการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่

มี 2 วัตถุประสงค์ ได้แก่

- 1 เพื่อตรวจพบมะเร็งระยะเริ่มต้น (cancer detection)
- 2 เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็ง (cancer prevention)

หากตรวจพบและตัดทิ้งเนื้องอก advanced adenoma จะช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ถึงร้อยละ 76-90 เมื่อติดตามไป 7 ปี¹⁴ ดังนั้นปัจจุบันการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ จึงมุ่งเน้นตรวจพบเนื้องอก advanced adenoma เพื่อการป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นหลัก



ภาพที่ 2 แนวคิดเรื่องการป้องกันมะเร็งลำไส้ใหญ่

อายุที่เริ่มตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่

อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มสูงขึ้นตามอายุ โดยเพิ่มสูงขึ้นชัดเจนหลังจากอายุ 50 ปีขึ้นไป มากกว่าร้อยละ 90 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่เกิดในคนที่มีอายุมากกว่า 50 ปี⁹ นอกจากนี้การตรวจพบติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma พบเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในคนที่อายุ 50 ปีขึ้นไป การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ 10 คน จะมีโอกาสพบติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma 1 คน¹⁵ ดังนั้นแนวทางปฏิบัติของ American College of Gastroenterology 2008¹⁶ และ Asia Pacific consensus 2008⁹ แนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองในประชากรทั่วไปที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปหรือเรียกว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยง average risk

จากการศึกษา Meta-analysis พบว่าผู้ที่ประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในญาติชั้นที่ 1 (first-degree relatives) เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ตอนอายุน้อยกว่า 45 ปี จะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ เพิ่มขึ้น 2.4 เท่า ดังนั้นแนวทางปฏิบัติของ American College of Gastroenterology 2008¹⁶ แนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุที่ญาติเป็นมะเร็งครบ 10 ปี

จำแนกความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และ ตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma

จากการศึกษาแบบ Multi-center¹⁷ ในประเทศแถบเอเชียแปซิฟิก ค.ศ. 2011 ซึ่งมีประเทศไทยเข้าร่วม การศึกษาด้วยพบว่า มีปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma ดังต่อไปนี้

1. เพศชาย: มีความเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้และตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma สูงกว่าเพศหญิงที่ อายุเท่ากัน 1.6 เท่า
2. อายุ: ช่วงอายุ 50-69 ปีมีความเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma เพิ่มขึ้น 2.6 เท่า และอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 4 เท่า
3. ผู้ที่ประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในญาติชั้นที่ 1 (first-degree relatives): เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ตอน อายุต่ำกว่า 45 ปี จะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma เพิ่มขึ้น 2.1 เท่า
4. สูบบุหรี่: ผู้ที่สูบบุหรี่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma มากกว่าคนที่ไม่สูบบุหรี่ 1.4 เท่า

จากการศึกษาดังกล่าว ทำให้กลุ่มผู้เชี่ยวชาญ (Asia-Pacific Working Group on Colorectal Cancer) ได้ทำการศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วยตัวอย่างแล้วนำผลการศึกษามาคำนวณ และ กำหนด Asia-Pacific Colorectal Screening Score (APCS score)¹⁷ (ตารางที่ 1) เพื่อพยากรณ์ความเสี่ยงต่อ มะเร็ง ลำไส้ใหญ่และตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma โดยจัดแบ่งเป็น 3 กลุ่ม

1. ผู้ที่มีความเสี่ยงโดย average (average risk): มีคะแนน 0-1 มีความชุกต่อการพบมะเร็งลำไส้ ใหญ่และตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma ร้อยละ 1.3
2. ผู้ที่มีความเสี่ยงปานกลาง (moderate risk): มีคะแนน 2-3 มีความชุกต่อการพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ และตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma มากกว่ากลุ่ม average risk 2.6 เท่า
3. ผู้ที่มีความเสี่ยงสูง (high risk): มีคะแนน 4-7 มีความชุกต่อการพบมะเร็งลำไส้ใหญ่และตึ่งเนื้อ ชนิด advanced adenoma 1.3 มีความชุกต่อการพบมะเร็งลำไส้ใหญ่และตึ่งเนื้อชนิด advanced adenoma มากกว่ากลุ่ม average risk 4.3 เท่า

ตารางที่ 1: Asia-Pacific Colorectal Screening Score (APCS score)¹⁷

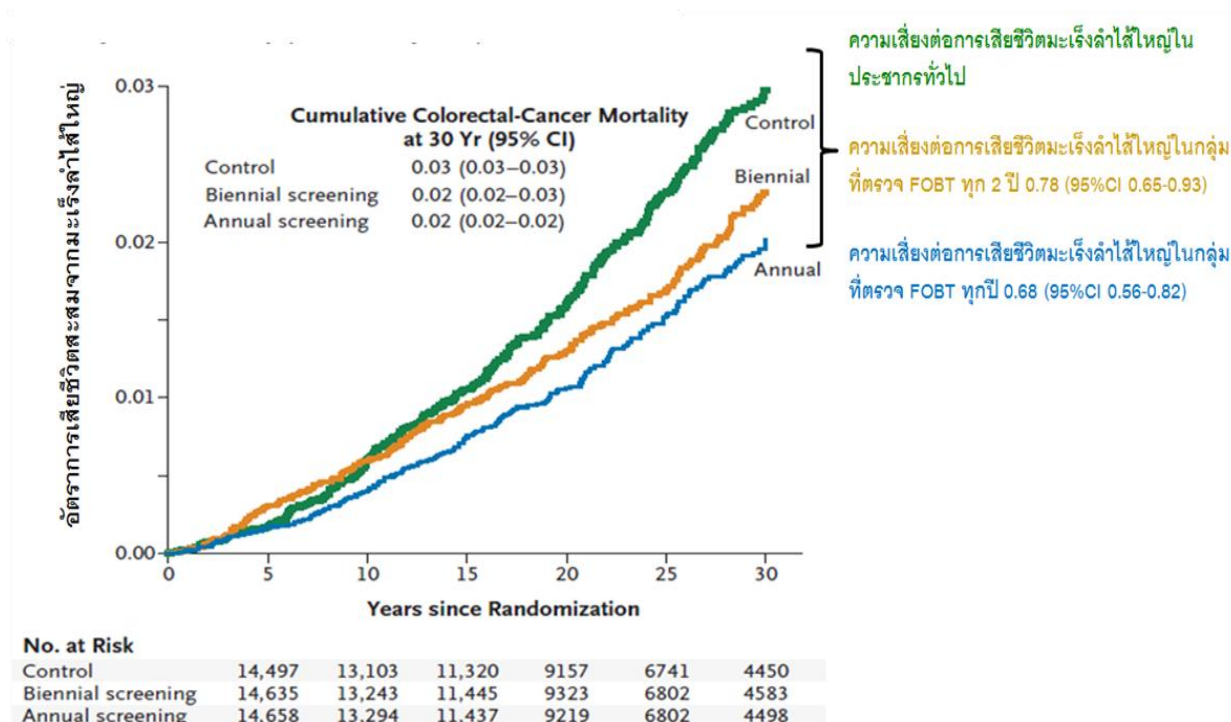
ปัจจัยเสี่ยง	เกณฑ์	คะแนน
อายุ	<50	0
	50-69	2
	≥70	3
เพศ	เพศหญิง	0
	เพศชาย	1
มีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในญาติ ชั้นที่ 1	ไม่มี	0
	มี	2
สูบบุหรี่	ไม่เคย	0
	เคย (ปัจจุบัน /อดีต)	1

วิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่

1. การตรวจอุจจาระเพื่อหาเลือดแฝงในอุจจาระ (Fecal immunochemical test; FIT)

สาเหตุที่มีเลือดแฝงในอุจจาระ อาจเกิดได้หลายสาเหตุ เช่น ริดสีดวงทวาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ และติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร ปัจจุบันการตรวจมาตรฐานใช้วิธี immunochemical (Fecal immunochemical test: FIT) แทน guaiac-based test ซึ่งมีความไวและความจำเพาะน้อยกว่า ทั้งนี้ FIT จะมีความจำเพาะต่อฮีโมโกลบินโดยตรง ทำให้ไม่ต้องจำกัดชนิดของอาหารที่รับประทานก่อนตรวจ และลดการรบกวนจากภาวะเลือดออกจากระเพาะอาหาร แนะนำให้ตรวจปีละ 1-2 ครั้ง การตรวจมีความไวต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 57-92¹⁸ มีความไวต่อติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma ร้อยละ 25¹⁵ มีการศึกษาจาก Shaukat et al. ในประชากรเสี่ยงทั่วไปเข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยวิธีการหาเลือดแฝงในอุจจาระทุกปี ทุก 2 ปี เทียบกับประชากรเสี่ยงทั่วไปที่ไม่ได้รับการตรวจ ติดตามระยะยาว 30 ปีพบว่า การตรวจคัดกรองด้วยวิธีนี้ลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้

ใหญ่ได้รับยาละ 22 ในกลุ่มที่ตรวจทุก 2 ปี และ 32 ในกลุ่มที่ตรวจทุกปี เมื่อเทียบกับประชากรที่ไม่ได้ตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่¹⁹ (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 อัตราการเสียชีวิตสะสมจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยวิธีหาเลือดแฝงในอุจจาระเทียบกับประชากรกลุ่มควบคุม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 19)

ข้อดี สะดวก ตรวจได้เองที่บ้าน ไม่ invasive ได้รับความยินยอมในการตรวจมากกว่าวิธีอื่นๆ¹⁵

ข้อเสีย ไม่ดีสำหรับการตรวจหาติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma เมื่อเทียบกับการตรวจด้วยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่¹⁵

ดังนั้นการคัดกรองวิธีนี้จึงเหมาะสำหรับวัตถุประสงค์เพื่อวินิจฉัยมะเร็ง (cancer detection) มากกว่าเพื่อป้องกันมะเร็ง (cancer prevention)⁹ แต่เป็นการตรวจที่เหมาะสมสำหรับการตรวจแบบปฐมภูมิ อย่างไรก็ตาม การตรวจวิธีความไวและความจำเพาะแตกต่างกันมากขึ้นกับจุดตัด เครื่องมือที่ใช้ทดสอบแต่ละบริษัท²⁰ และการวัดเชิงปริมาณใช้การอ่านผลจากตาผู้ตรวจมีโอกาสเกิดความผิดพลาดในการอ่านได้ ทำให้ได้ผลแตกต่างกับการใช้เครื่องอ่านวัดเชิงปริมาณ^{20,21} ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 2 ทดสอบการวินิจฉัยตั้งเนื้อ advanced adenoma ด้วยการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระเชิง
คุณภาพ (qualitative test)²⁰

ชื่อการค้า	PreventID CC	Bionexia Hb/Hp complex	FOBplus	FOB advanced	immoCARE- C	QuickVue iFOB
จุดตัด ปริมาณ ฮีโมโกลบิน	25 ng/ml	60 ng/ml	100 ng/ml	100 ng/ml	125 ng/ml	125 ng/ml
Positive rate	21.7% (19.5-24.0)	46.4% (43.7-49.1)	23.5% (21.2-25.9)	10.5% (8.9-12.2)	5.8% (4.6-7.2)	34.5% (31.9-37.1)
Sensitivity	49.2 (40.4-58.1)	71.5 (63.0-79.1)	52.3 (43.4-61.1)	26.9 (19.5-35.4)	25.4 (18.2-33.8)	56.2 (47.2-64.8)
Specificity	81.8 (79.2-84.3)	58.8 (55.5-62.0)	81.9 (79.3-84.4)	92.9 (91.0-94.5)	96.7 (95.4-97.8)	70.2 (67.2-73.2)

ตารางที่ 3 ทดสอบการวินิจฉัยตั้งเนื้อ advanced adenoma ด้วยการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระเชิง
ปริมาณ (quantitative test) แต่ละจุดตัด²¹

จุดตัด ปริมาณ ฮีโมโกลบิน	10 ng/ml	20 ng/ml	30 ng/ml	55 ng/ml	70 ng/ml
Sensitivity	40.0 (31.5-49.0)	34.6 (26.5-43.5)	33.1 (25.1-41.9)	26.2 (18.8-34.6)	23.9 (16.8-32.1)
Specificity	89.6 (87.4-91.5)	93.2 (91.4-94.8)	95.4 (93.8-96.7)	96.8 (95.5-97.9)	97.4 (96.1-98.3)
PPV	52.0 (44.8-59.3)	57.5 (49.1-65.7)	64.4 (55.1-73.0)	66.3 (55.3-76.1)	68.4 (56.8-78.6)
NPV	73.1 (70.4-75.6)	72.6 (70.0-75.2)	72.6 (70.0-75.1)	71.8 (69.2-74.3)	71.6 (69.0-74.1)

2. การส่องกล้อง Sigmoidoscopy

การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย ตรวจตั้งแต่ทวารหนักถึงลำไส้ใหญ่ส่วน sigmoid การตรวจมีความไวต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma ที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย ร้อยละ 60-70⁷ ในรายที่ผลการตรวจปกติ แนะนำให้ตรวจห่างกันทุก 5 ปี แต่เนื่องจากความชุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่และติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma ในชาวเอเชียพบที่บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (distal colon) ร้อยละ 45 บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (proximal colon) ร้อยละ 39 และพบร่วมกันทั้ง 2 บริเวณ ร้อยละ 16²² ดังนั้น sigmoidoscopy ไม่สามารถวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma ที่อยู่บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (proximal colon) ได้

ข้อดี ไม่ต้องล้างเตรียมลำไส้ใหญ่ด้วยยาระบาย ใช้เพียงการสวนอุจจาระ

ข้อเสีย ไม่สามารถวินิจฉัยรอยโรคที่อยู่บริเวณลำไส้ส่วนต้น (proximal colon) จึงไม่สามารถลดอัตราการตายจากมะเร็งที่ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (proximal colon) ได้ เป็นหัตถการที่ invasive สำหรับประเทศไทย การตรวจยังต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารเป็นผู้ทำหัตถการอยู่

การส่องกล้อง sigmoidoscopy ไม่สามารถตรวจลำไส้ใหญ่ได้ทั้งหมด ซึ่ง 2 ใน 3 ของชาวเอเชียจะพบ มะเร็งลำไส้ใหญ่และติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma ในลำไส้ใหญ่บริเวณที่สูงกว่า ดังนั้นการส่องกล้องวิธีนี้จะด้อยกว่าการส่องกล้อง colonoscopy⁹

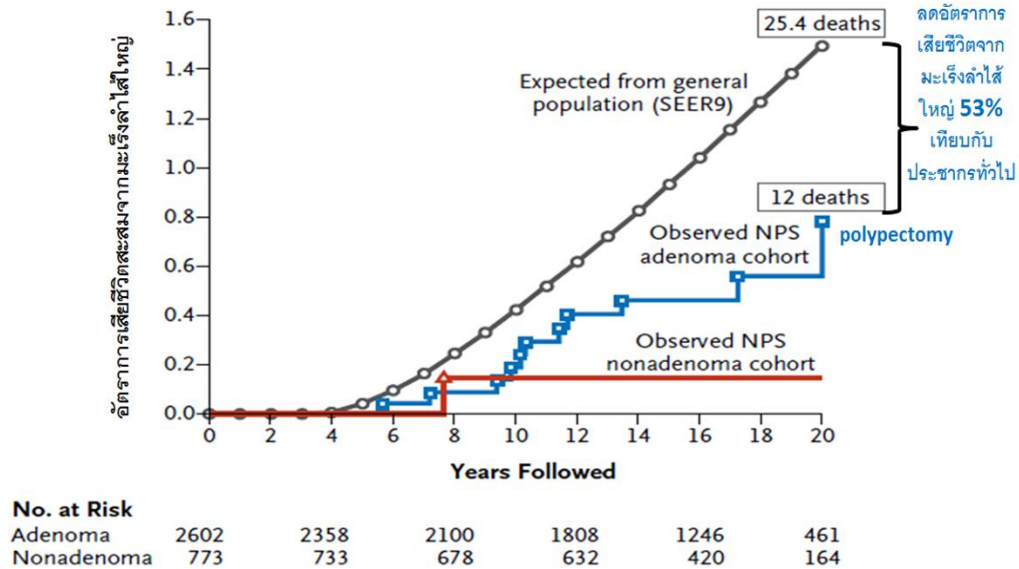
3. การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy)

เป็นการส่องกล้องตรวจตลอดทั้งลำไส้ใหญ่จัดเป็นวิธีการคัดกรองเดี่ยวที่มีประโยชน์ทั้งการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma และสามารถตัดติ่งเนื้อเป็นการป้องกันมะเร็งลำไส้ใหญ่¹⁴ ช่วยลดอัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้^{14,23} จากรายงานการศึกษาของ Zauber et al. ติดตามผู้ที่ได้รับการตัดติ่งเนื้อ adenoma ออกไปแล้วติดตามระยะเวลา 23 ปี พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่น้อยกว่าประชากรทั่วไป ร้อยละ 53²³ สำหรับรายที่ผลการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ตรวจปกติไม่พบติ่งเนื้อ แนะนำให้ตรวจซ้ำอีก 10 ปี

ข้อดี วินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และติ่งเนื้อชนิด advanced adenoma สามารถทำการตัดติ่งเนื้อเพื่อป้องกัน มะเร็ง

ข้อเสีย เป็นหัตถการที่ invasive และต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารและโรงพยาบาลที่มีเครื่องมือส่องกล้อง ราคาแพง ทำให้ไม่สามารถใช้เป็น การตรวจแบบปฐมภูมิได้

การส่องกล้อง colonoscopy จัดเป็นวิธีการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่แนะนำเป็นอันดับแรกในประเทศที่มีการบริการส่องกล้องเข้าถึง เนื่องจากมีประโยชน์ทั้ง cancer prevent และ cancer detection¹⁶



ภาพที่ 4 อัตราการเสียชีวิตสะสมจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ในกลุ่มที่ได้รับการตัดติ่งเนื้อ adenoma เทียบกับประชากรทั่วไป (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง²³)

4. Double-contrast barium enema (DCBE)

การตรวจ DCBE ไม่มีการศึกษาแบบ randomized ยืนยันถึงประโยชน์ในการลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง ลำไส้ใหญ่ และเพื่อลดอัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ นอกจากนี้มีความไวในการวินิจฉัยติ่งเนื้อชนิด adenoma ขนาดใหญ่ ≥ 1 เซนติเมตรเพียงร้อยละ 48 และสำหรับติ่งเนื้อชนิด adenoma ขนาด 6-9 เซนติเมตร เพียงร้อยละ 35 เมื่อเทียบกับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่²⁴

ข้อดี ตรวจได้ตลอดลำไส้ใหญ่

ข้อเสีย ความไวค่อนข้างต่ำ

เนื่องจากมีความไวค่อนข้างต่ำแม้กระทั่งต่อติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่ จึงไม่แนะนำการตรวจนี้เป็นอันดับแรกสำหรับการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่⁹

5. CT colonoscopy

การตรวจด้วยวิธีนี้ ต้องอาศัยการเตรียมลำไส้โดยรับประทานยาระบายเช่นเดียวกับการตรวจด้วยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ มีความไวในการวินิจฉัยติ่งเนื้อ ขนาด >9 มิลลิเมตร ร้อยละ 85 ขนาด 6-9 มิลลิเมตร ร้อยละ 70 และขนาด <6 มิลลิเมตร ร้อยละ 50²⁵

ข้อดี ความไวสูงในการวินิจฉัยติ่งเนื้อที่มีขนาดตั้งแต่ 9 มิลลิเมตร

ข้อเสีย ราคาแพง ได้รับรังสี อาศัยรังสีแพทย์ที่ชำนาญในการแปลผล เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ได้มาตรฐานสำหรับการตรวจลำไส้

เนื่องจากข้อจำกัดดังกล่าว และหากตรวจพบติ่งเนื้อก็ไม่สามารถทำการตัดได้ การตรวจนี้ในประเทศแถบเอเชียแปซิฟิก จึงไม่แนะนำสำหรับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นวิธีที่เลือกอันดับแรก⁹

แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ แบ่งออกเป็น 2 แนวทางหลัก

1. การตรวจแบบเบ็ดเสร็จในขั้นตอนเดียว ด้วยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ เหมาะสำหรับการคัดกรองมะเร็งแบบ opportunistic screening
2. การตรวจแบบ 2 ขั้น ขั้นแรกเพื่อคัดเลือกผู้ที่มีความผิดปกติจากการตรวจด้วยวิธีการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ หรือ การส่องกล้องลำไส้ส่วนปลาย หรือ การตรวจทางรังสีวิทยา ขั้นตอนต่อมาเป็นการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อการวินิจฉัย เหมาะสำหรับการคัดกรองมะเร็งในระดับประชากรขนาดใหญ่ (population-based screening)

ตารางที่ 4 สรุปวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามคำแนะนำจากสมาคมแพทย์เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหารประเทศสหรัฐอเมริกา และ กลุ่มประเทศ Asia-Pacific

วิธีตรวจ	ความถี่	คำแนะนำ	
		ACG recommendation ²⁶ 2008	Asia-Pacific recommendation ⁹ 2008
การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ	ทุก 1-2 ปี	✓	✓
การส่องกล้องลำไส้ใหญ่	ทุก 10 ปี	✓	✓
การส่องกล้องลำไส้ส่วนปลาย	ทุก 5 ปี	✓	✓
Double-contrast barium enema	ทุก 5 ปี	✗	✗
CT colonoscopy	ทุก 5 ปี	✓	✗

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยแบบ cross-sectional study โดยเป็น multi-center study

2. โรงพยาบาลที่ร่วมการดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาในประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปที่เข้ามารับบริการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ ด้วยการส่งกล้องลำไส้ใหญ่ที่โรงพยาบาลในกรุงเทพ และโรงพยาบาลส่วนภูมิภาคต่างๆ โดยได้รับความยินยอมจากผู้เข้าร่วมวิจัย ในการเก็บข้อมูล

1. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. โรงพยาบาลศิริราช
3. โรงพยาบาลราชวิถี
4. โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่
5. โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
6. โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

3. ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ประชากรที่มีอายุแนะนำให้เริ่มคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ ประชากรทั่วไปที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป, ประชากรที่มีญาติลำดับชั้นที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ ก่อนอายุ 45 ปี เมื่อประชากรมีอายุที่ญาติเป็นมะเร็งลบออก 10 ปี

ประชากรศึกษา (Sample population) คือ ประชากรที่มีคุณสมบัติตาม inclusion/exclusion criteria

ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยทุกรายที่มีคุณสมบัติตาม เกณฑ์คัดเข้าคัดออก จะถูกนำเข้ามาเป็นตัวอย่างในการศึกษา จนครบตามจำนวนที่กำหนดของแต่ละสถาบัน

3.1 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไปที่มีความจำเป็นต้องได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ มี first degree relative เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ ให้เริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุที่ญาติเป็นมะเร็งลบออก 10 ปี, คนที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป
2. ยินยอมและสามารถลงชื่อในเอกสารเข้าร่วมการศึกษา

3.2 เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ไม่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร เช่น ถ่ายผิดปกติ ถ่ายเป็นเลือด น้ำหนักลด คลำได้ก้อน โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก
2. เคยได้รับการวินิจฉัย inflammatory bowel disease หรือ มะเร็งลำไส้ใหญ่มาก่อน
3. เคยตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่มาก่อนภายในระยะเวลา 5 ปี
4. มีโรคประจำตัวรุนแรง ได้แก่ โรคหัวใจ โรคปอด
5. มีประวัติผ่าตัดลำไส้ใหญ่
6. ตั้งครรภ์

4. การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

คิดตามวัตถุประสงค์หลักข้อที่ 1 ของโครงการ ศึกษาความไวในการใช้ Asia-Pacific Colorectal Cancer Risk Score (APCS score) กับ การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (FIT) ต่อการตรวจพบเนื้องอกลำไส้ใหญ่ ในผู้ที่มีความเสี่ยง average risk ประเทศไทย

ขนาดตัวอย่าง (Sample size) คำนวณจากสูตร

$$\text{สูตร } N = \frac{z_{\alpha/2}^2 \times (\text{Sensitivity} (1-\text{sensitivity}))}{L^2 \times \text{Prevalence}}$$

$$\alpha = 0.05 \quad Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$L = \text{absolute precision} = 0.075$$

Prevalence of advanced adenoma = 12% (ข้อมูลจากผู้เข้าร่วมการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่รพ.จุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2555)

$$\text{Sensitivityการตรวจพบ advanced adenoma ในกลุ่ม FIT} = 0.262^{15}$$

$$\text{Sensitivityการตรวจพบ advanced adenoma ในกลุ่ม APCS score} = 0.33^{17}$$

$$\text{เพราะฉะนั้น } n(\text{FIT}) = 1,096 \text{ คน}$$

$$n(\text{APCS score}) = 1,259 \text{ คน}$$

$$\text{ดังนั้นเลือก } n = 1,259$$

คิดสำหรับผู้ป่วยที่อาจจะ loss follow up ประมาณร้อยละ 20

จำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะรวบรวมได้ในโครงการวิจัย 1,500 คน

แบ่งอัตราส่วนในเขตกรุงเทพและปริมณฑล กับ ต่างจังหวัดเป็น 1 : 1 = 750 : 750

โรงพยาบาลในเขตกรุงเทพที่เข้าร่วมการวิจัย 3 โรงพยาบาล ได้แก่

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	จำนวน 300 ราย
โรงพยาบาลศิริราช	จำนวน 300 ราย
โรงพยาบาลราชวิถี	จำนวน 150 ราย

โรงพยาบาลในภูมิภาคที่เข้าร่วมการวิจัย 3 โรงพยาบาล ได้แก่

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่	จำนวน 250 ราย
โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	จำนวน 250 ราย
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	จำนวน 250 ราย

5. วิธีการศึกษา

- 5.1 ผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลโดยละเอียดถึงรายละเอียดของโครงการวิจัยและต้องได้รับการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) จากผู้ป่วยก่อน
- 5.2 ผู้ที่เข้าร่วมวิจัยจะได้รับคำแนะนำในการเตรียมลำไส้ และทำการนัดหมายวันส่องกล้องลำไส้ใหญ่
- 5.3 ผู้ที่เข้าร่วมวิจัยทุกรายจะได้รับคำแนะนำในการเก็บอุจจาระใส่ในหลอดเก็บที่มีน้ำยาตรวจ โดยเฉพาะสำหรับ FIT ภายในเวลา 3 วันก่อนวันส่องกล้องลำไส้ใหญ่
- 5.4 วันส่องกล้อง ผู้ที่เข้าร่วมวิจัยทุกรายจะได้รับการซักประวัติเพื่อประเมิน APCS score
- 5.5 วันส่องกล้อง ผู้ที่เข้าร่วมวิจัยนำอุจจาระที่เก็บมาส่ง เพื่อทำการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระโดยวิธี FIT โดยที่ผู้ตรวจ FIT จะไม่ทราบคะแนน APCS score

5.6 ผู้ที่เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการส่องลำไส้ใหญ่โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร ภายใต้การให้ยาระงับปวดและหรือยานอนหลับ

5.7 แพทย์ผู้ส่องกล้องจะไม่ทราบคะแนน APCS score และผลการตรวจจุจากระ

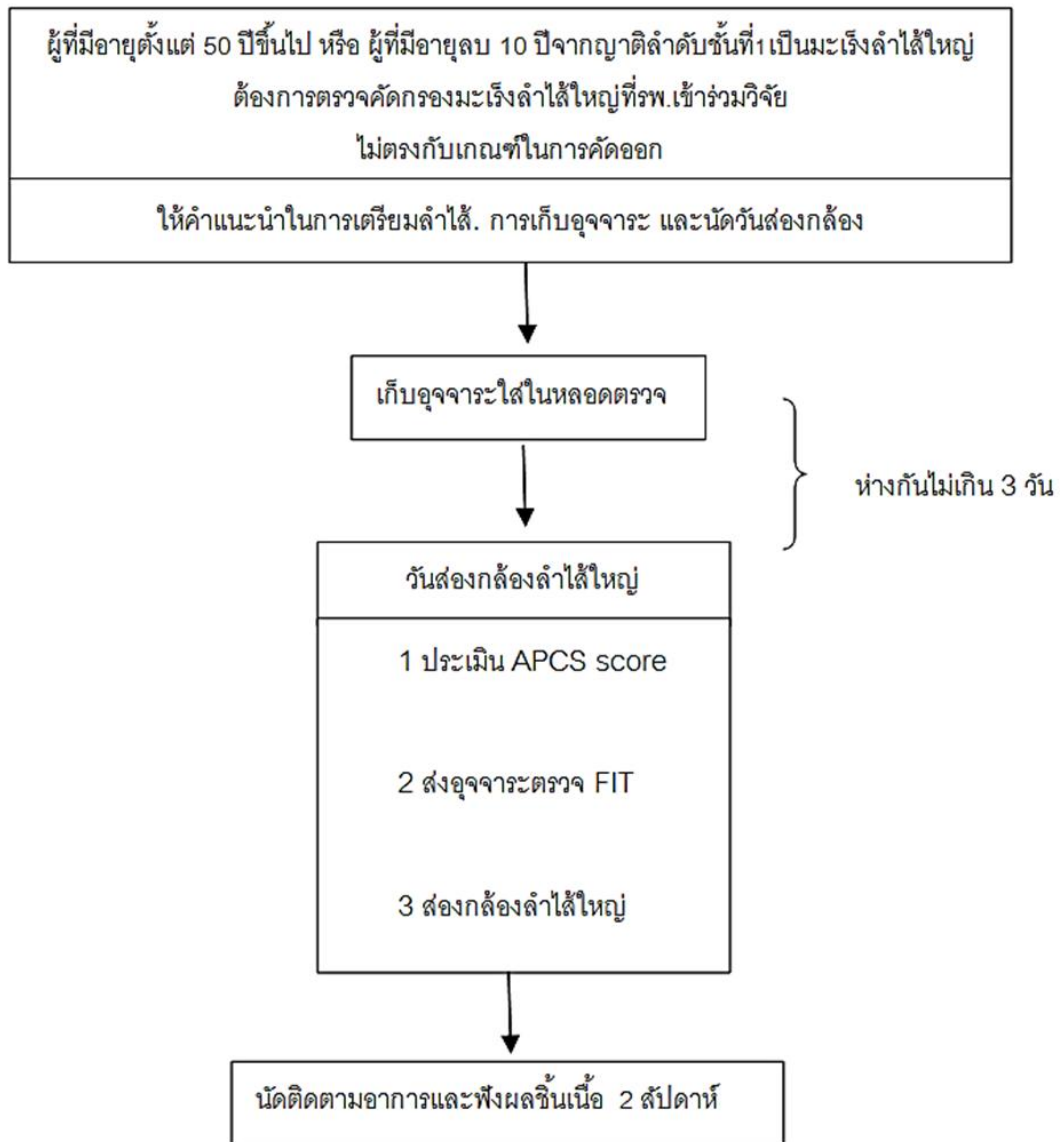
5.8 เก็บบันทึกข้อมูลการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ โดยประเมินที่

- คุณภาพของการเตรียมลำไส้
- ระยะเวลาของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มจนถึง cecum (intubation time), ระยะเวลาในการถอยกล้องออก อย่างน้อยเป็นเวลา 6 นาทีตามมาตรฐาน (withdrawal time)
- เนื้องอกหรือติ่งเนื้อ ได้แก่ ตำแหน่ง (cecum, ascending colon, hepatic flexor, transverse colon, splenic flexor, descending colon, sigmoid, rectum) ขนาด และรูปร่าง (pedunculated, sessile, flat, depressed lesion)
- ภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ (ขณะทำการส่องกล้อง) ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (ขณะทำการส่องกล้อง) ลำไส้ทะลุ (ตั้งแต่ทำการส่องกล้องจนหลังส่องกล้องเป็นเวลา 2 สัปดาห์) เลือดออกเกิดจากการตัดติ่งเนื้อ (post polypectomy bleeding) (ตั้งแต่ทำการส่องกล้องจนหลังส่องกล้องเป็นเวลา 2 สัปดาห์)

5.9 หากตรวจพบเนื้องอก แพทย์จะตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิ

5.10 แพทย์ส่องกล้องลำไส้ใหญ่ และพยาธิแพทย์จะไม่ทราบผล APCS score และผลการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ

แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการศึกษา



6. คำนิยามเชิงปฏิบัติ (Definition)

- 6.1 Advanced adenoma หมายถึง ตังเนื้อ adenoma ที่มีลักษณะข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้
- Adenoma ที่มีขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตรขึ้นไป
 - Adenoma ที่มี high grade dysplasia
 - Adenoma ที่มีลักษณะของ villous มากกว่าร้อยละ 25 ของตังเนื้อจากการตรวจทางพยาธิวิทยา
- 6.2 Colorectal Cancer แบ่งตามความลึกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่
- Intramucosal cancer หมายถึง เซลล์มะเร็งอยู่ไม่เกินชั้น muscularis mucosae

- Invasive cancer หมายถึง เซลล์มะเร็งอยู่เกินชั้น muscularis mucosae

6.3 Advanced neoplasia หมายถึง advanced adenoma และ colorectal cancer

6.4 คุณภาพของการเตรียมลำไส้ แบ่งเป็น 4 ระดับ

- Poor หมายถึง มีอุจจาระจำนวนมากทำให้ไม่สามารถตรวจได้สมบูรณ์
- Fair หมายถึง มีอุจจาระพอสมควรมีผลต่อความน่าเชื่อถือของผลการตรวจ
- Good หมายถึง มีอุจจาระเล็กน้อยแต่ไม่รบกวนการตรวจ
- Excellent หมายถึง ไม่มีอุจจาระค้าง

7. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

แสดงข้อมูลที่ได้เป็นค่าเฉลี่ยสำหรับ continuous variables และแสดงข้อมูลที่ได้เป็นจำนวนผู้ป่วย และร้อยละสำหรับ categorical variables เปรียบเทียบความชุกของเนื้องอกลำไส้และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ในประชากรที่มีความเสี่ยงสูง และความเสี่ยงปกติ โดย APSC score โดยใช้สถิติ Chi-square และหากค่าคาดหวังมีจำนวนน้อยกว่า 5 ใช้สถิติ Fisher –exact test และ คำนวณค่า Odds ratio ที่ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

คำนวณหาค่า ความไว ความจำเพาะ ผลบวกหลง ผลลบหลง ค่าพยากรณ์ผลบวก ค่าพยากรณ์ผลลบ ของการวินิจฉัยเนื้องอกลำไส้ใหญ่ (advanced neoplasia) และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ด้วยการตรวจ FIT ที่จุดตัด 25, 50, 100, 150 และ 200 ng/ml โดยใช้ผลทางพยาธิวิทยาเป็นเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัย นำเสนอในรูปแบบร้อยละ และค่าช่วงเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 สร้าง Receiver Operator Characteristic (ROC) curve คือสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง ความไว กับ ผลบวกหลง (1-specificity) เพื่อหาจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการตรวจด้วยวิธี FIT

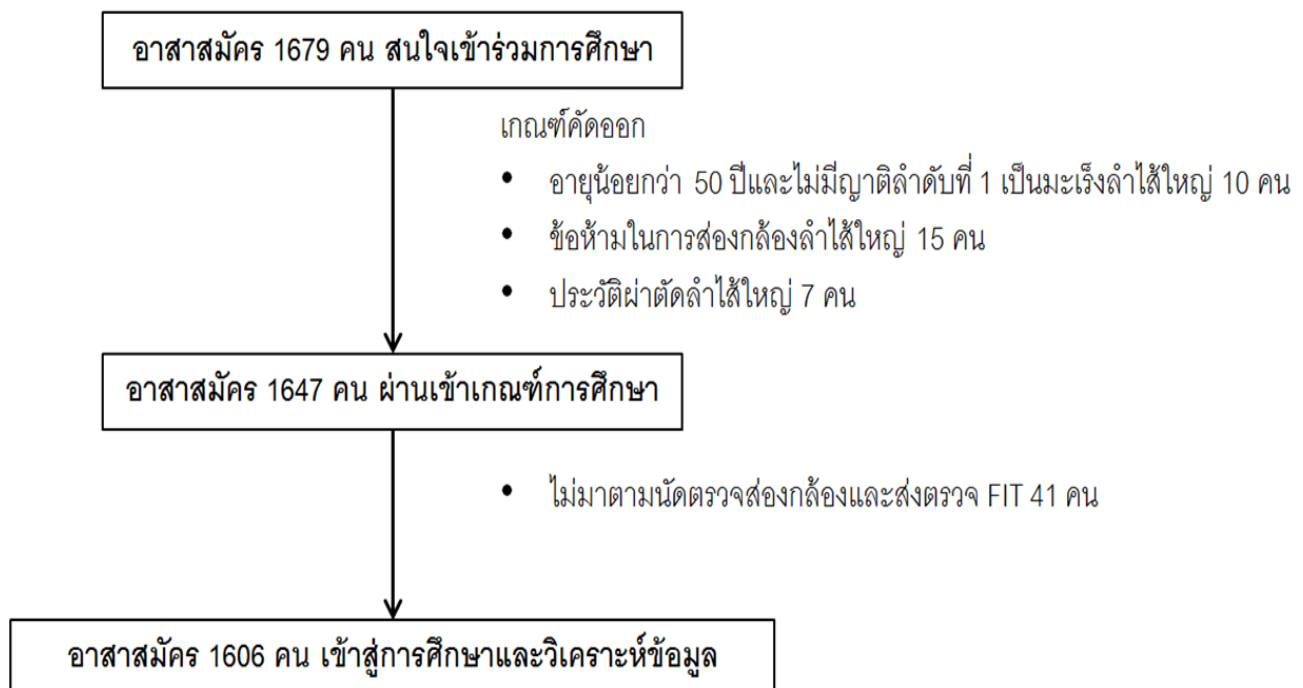
บทที่ 4

ผลการวิจัย

อาสาสมัครที่สนใจเข้าตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่จำนวน 1,679 คน ไม่เข้าเกณฑ์ในการตรวจคัดกรองจำนวน 32 คน เนื่องจาก มีข้อห้ามในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่จำนวน 15 คน มีอายุน้อยกว่า 50 ปี โดยมีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ จำนวน 10 คน มีประวัติผ่าตัดลำไส้ใหญ่จำนวน 7 คน เหลืออาสาสมัครเข้าสู่วิทยาศาสตร์จำนวน 1,647 คน อาสาสมัครจำนวน 41 คน คิดเป็นร้อยละ 2.5 ไม่ได้เข้ารับการตรวจคัดกรองตามนัดหมาย จึงไม่ถูกนำเข้าสู่การศึกษาในครั้งนี้ (แผนภูมิที่ 2)

จากการศึกษาในครั้งนี้มีอาสาสมัครทั้งสิ้น 1,606 คนเข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่งรวบรวมจากโรงพยาบาล 6 โรงพยาบาล อาสาสมัครจากโรงพยาบาลในเขตกรุงเทพ 788 คน คิดเป็นร้อยละ 49.1 และอาสาสมัครจากโรงพยาบาลภูมิภาค 818 คน คิดเป็นร้อยละ 50.9 อาสาสมัครมาจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มากที่สุด 438 คน ร้อยละ 27 รองลงมาจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 326 คน ร้อยละ 20 และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ 261 ร้อยละ 16 รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 5

แผนภูมิที่ 2 ผลการลงทะเบียนเพื่อเข้าสู่การศึกษา



ตารางที่ 5 แสดงจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาแยกตามโรงพยาบาลต่างๆ

	เกณฑ์ เป้าหมาย	จำนวนอาสาสมัครเข้าร่วม การศึกษา	ร้อยละ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	300	438	27
โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่	250	326	20
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	250	261	16
โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น	250	231	15
โรงพยาบาลศิริราช	300	194	12
โรงพยาบาลราชวิถี	150	156	10
รวม	1,500	1,606	100

1. ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร

จากอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการทั้งหมด 1,606 ราย อาสาสมัครสนใจเข้าตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ อายุเฉลี่ยของอาสาสมัคร 59.1 ปี (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน [SD] = 7.5 ปี) ช่วงอายุน้อยกว่า 50 ปี 47 คน ร้อยละ 2.9 อายุระหว่าง 50-69 ปี 1404 คน ร้อยละ 87.4 อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป 155 คน ร้อยละ 9.7 ส่วนใหญ่พบเป็นเพศหญิง 1,025 คน ร้อยละ 64 อายุเฉลี่ยในเพศหญิง 58.6 ปี (SD = 7.3 ปี) และในเพศชาย 59.9 (SD = 7.9 ปี) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.9 (SD = 3.8, m^2/kg) โดยอาสาสมัคร 573 คน ร้อยละ 35.7 มีภาวะน้ำหนักเกิน และ 92 คน ร้อยละ 5.7 มีภาวะอ้วน ประวัติญาติลำดับที่หนึ่งเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่พบในอาสาสมัคร 318 คน ร้อยละ 19.8 อาสาสมัครที่สูบบุหรี่ 175 คน ร้อยละ 10.9 อาสาสมัครที่ดื่มแอลกอฮอล์ 111 คน ร้อยละ 6.9 โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 536 คน ร้อยละ 33.4 และโรคไขมันในเลือดสูง 465 คน ร้อยละ 29 (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร

ตัวแปร	จำนวน (คน, %)
อายุเฉลี่ย ($\pm$ SD, ปี)	59.1 $\pm$ 7.5
- อายุ <50 ปี	47 (2.9%)
- อายุ 50-69 ปี	1404 (87.4%)
- อายุ $\geq$ 70 ปี	155 (9.7%)
เพศ	
- เพศหญิง	1025 (64%)
- เพศชาย	581 (36%)
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย ($\pm$ SD, m^2/kg)	23.9 $\pm$ 3.8
- ภาวะน้ำหนักเกิน (25-29 m^2/kg)	573 (35.7%)
- ภาวะอ้วน ($\geq$ 30 m^2/kg)	92 (5.7%)
ประวัติญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่	318 (19.8%)
สูบบุหรี่	175 (10.9%)
ดื่มแอลกอฮอล์	111 (6.9%)
รับประทานยา NSAIDs	149 (9.3%)
ประวัติโรคประจำตัว	
- โรคความดันโลหิตสูง	536 (33.4%)
- โรคไขมันในเลือดสูง	465 (29.0%)
- โรคเบาหวาน	198 (12.3%)
- โรคหลอดเลือดหัวใจ	51 (3.2%)

- โรคหลอดเลือดสมอง	21 (1.3%)
- โรคไตวายเรื้อรัง	21 (1.3%)
- โรคตับแข็ง	12 (0.7%)

2. คุณภาพการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

จากอาสาสมัครทั้งหมด 1,606 คนที่เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ อาสาสมัคร 1,601 คน ร้อยละ 99.7 สามารถตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ได้สมบูรณ์ อาสาสมัครไม่สามารถตรวจลำไส้ใหญ่ได้สมบูรณ์ 5 ราย ร้อยละ 0.3 เนื่องจาก ลำไส้ขด (looping colon) 4 คน และลำไส้ตีบ (stricture colon) 1 คน อาสาสมัคร 1,604 คน ร้อยละ 99.9 ที่เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้อง อาสาสมัคร 2 คน ร้อยละ 0.1 พบภาวะเลือดออกจากตอหลังการตัดติ่งเนื้อ ซึ่งสามารถวินิจฉัยและให้การรักษาโดยการหนีบจุดเลือดออกในขณะส่องกล้อง และอาสาสมัครทุกรายไม่พบภาวะแทรกซ้อนหลังติดตาม 14 วัน คุณภาพการเตรียมลำไส้ระดับดีถึงดีมาก ในอาสาสมัคร 1,298 คน ร้อยละ 80.7 เวลาในการถอยกล้องออกเพื่อตรวจหาติ่งเนื้อ ค่ามัธยฐาน 9 นาที (interquartile range 7-12 นาที)

ตารางที่ 7 คุณภาพการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

คุณภาพการส่องกล้องลำไส้ใหญ่	จำนวน 1,606 คน
ส่องกล้องลำไส้ใหญ่สมบูรณ์	1,601 (99.7%)
ค่ามัธยฐานเวลาในการถอยกล้องออกเพื่อตรวจหาติ่งเนื้อ (interquartile range, นาที)	9 (7 – 12)
ภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้อง	
- เลือดออกหลังตัดติ่งเนื้อ	2 (0.1%)
คุณภาพการเตรียมลำไส้	
ระดับดีมาก	353 (22.0%)

ระดับดี	945 (58.8%)
ระดับปานกลาง	308 (19.2%)

3. ความชุกของติ่งเนื้อ adenoma, advanced adenoma และ มะเร็งลำไส้ใหญ่

ในอาสาสมัคร 1,606 คนตรวจพบ adenoma 561 คน , advanced neoplasia 143 คน และตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 16 คน คิดเป็นความชุกของ adenoma เป็นร้อยละ 34.9 advanced neoplasia คิดเป็นร้อยละ 8.9 ความชุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 1 ในอาสาสมัครที่ไม่มีอาการและเข้าเกณฑ์การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่

ตารางที่ 8 ความชุกของติ่งเนื้อ adenoma, advanced adenoma และมะเร็งลำไส้ใหญ่

ความชุก	จำนวน 1,606 คน
ความชุกของ adenoma	561 (34.9%)
- 1 ติ่ง	353 (62.9%)
- 2 ติ่ง	139 (24.8%)
- ≥ 3 ติ่ง	69 (12.3%)
ความชุกของ advanced neoplasia	143 (8.9%)
- 1 ติ่ง	118 (82.5%)
- 2 ติ่ง	20 (14.0%)
- ≥ 3 ติ่ง	5 (3.5%)
ความชุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่	16 (1%)
- Intramucosal cancer (stage 0)	4
- Cancer stage 1	0

- Cancer stage 2
- Cancer stage 3
- Cancer stage 4

7
2
0

4. ผลการตรวจวินิจฉัยด้วย FIT

Positive rate ของ FIT

ในอาสาสมัคร 1,606 คน อาสาสมัครที่พบเลือดแฝงในอุจจาระเป็นบวกมีจำนวนมากขึ้น เมื่อลดค่าจุดตัดให้ต่ำลง โดยผลเลือดแฝงในอุจจาระเป็นบวกร้อยละ 16.5 ที่จุดตัด 25 ng/ml, ร้อยละ 11 ที่จุดตัด 50 ng/ml, ร้อยละ 6.7 ที่จุดตัด 100 ng/ml, ร้อยละ 5.1 ที่จุดตัด 150 ng/ml และร้อยละ 4.2 ที่จุดตัด 200 ng/ml

Performance ของ FIT ต่อการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้

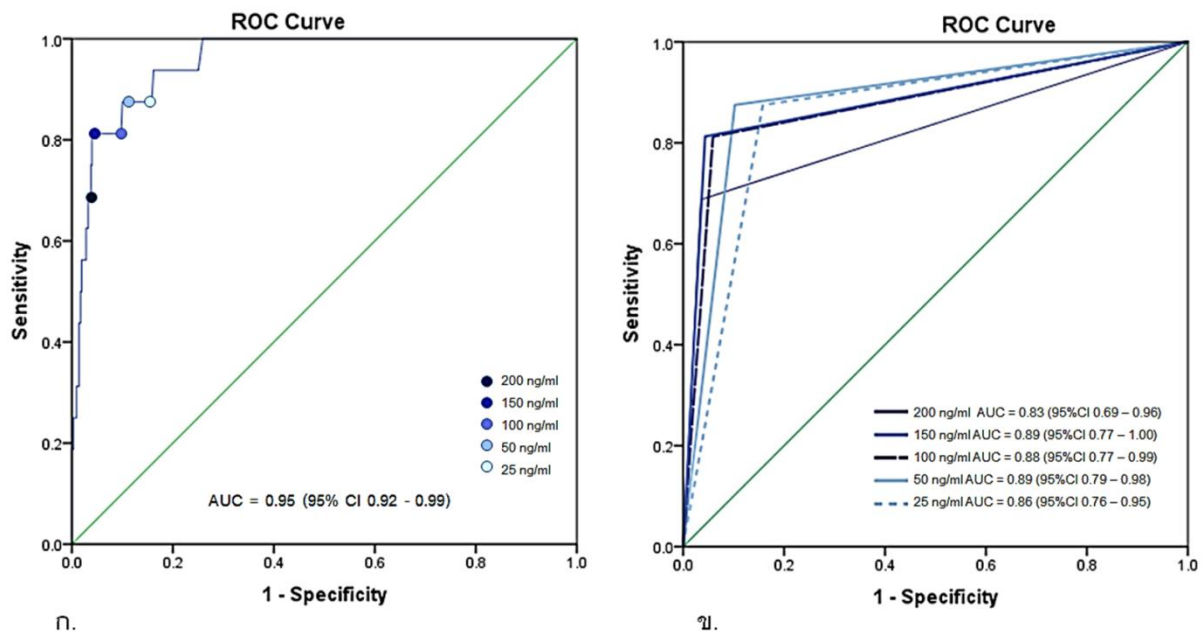
ในอาสาสมัคร 1,606 คนพบมีความชุกมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด 16 คน performance ของ FIT ในการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ แสดงดังกราฟ ROC curve มีค่า AUC 0.95 (95% CI 0.92 – 0.99) พบปริมาณฮีโมโกลบินที่ออกมาในอุจจาระ 166 ng/ml จะมีค่าผลบวกแท้ (sensitivity) สูงสุด ร้อยละ 81.3 โดยที่ค่าผลบวกเท็จต่ำสุด (1-specificity) ร้อยละ 4.2 (ภาพที่ 5)

แสดง performance ของ FIT ที่จุดตัด 25, 50, 100, 150 และ 200 ng/ml ในตารางที่ 9 เมื่อวิเคราะห์แต่ละจุดตัด จุดตัดเพิ่มขึ้นจาก 25 เป็น 200 ng/ml ความไวลดลงจาก 87.5 เป็น 68.8 ความจำเพาะเพิ่มขึ้นจาก 84.2 เป็น 96.5 ค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value, PPV) ต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่มีค่าสูงขึ้นจาก 5.3 เป็น 16.4 ขณะที่ค่าพยากรณ์ผลลบ (negative predictive value) ต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่มีค่าเกิน ร้อยละ 99 ในทุกจุดตัด เมื่อพิจารณาความไวต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่พบว่าจุดตัด 25 และ 50 ng/ml มีความไวสูงสุด 87.5 แต่ทั้งสองจุดตัดมีความจำเพาะ 84.2 และ 89.8 ตามลำดับ ขณะที่จุดตัด 100 และ 150 มีความไวต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ลดลงเล็กน้อยเป็น 81.3 แต่เพิ่มความจำเพาะเป็น 94.1 และ 95.7 ตามลำดับ แต่จุดตัดที่ 200 ng/ml ทำให้ค่าความไวต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ลดลงต่ำลงมากเหลือเพียง 68.8

เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ที่มาส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ 1 คน (number needed to colonoscope) ในแต่ละจุดตัด พบว่าจุดตัดที่ 150 จะมีจำนวนผู้ต้องมาส่องกล้องลำไส้ใหญ่

6.3 คนเพื่อตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 คน ซึ่งลดจำนวนคนที่จำเป็นต้องมาส่องกล้องลงได้ถึง 3 เท่าเมื่อเทียบกับจุดตัด 25 ng/ml (18.9 คน) และ 2 เท่าเมื่อเทียบกับจุดตัด 50 ng/ml (12.6 คน) ดังนั้นจุดตัดที่มี performance ดีที่สุดสำหรับตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ คือ 150 ng/ml

นอกจากนี้วิเคราะห์ถึงอัตราตรวจพลาดมะเร็ง จากมะเร็งทั้งหมด 16 คน พบว่า ณ จุดตัดที่ 25 และ 50 ng/ml ตรวจไม่พบมะเร็งลำไส้ใหญ่จำนวน 2 คนเท่ากัน คิดอัตราตรวจพลาดมะเร็ง (cancer miss rate) เป็นร้อยละ 12.5 ณ จุดตัดที่ 100 และ 150 ng/ml ตรวจไม่พบมะเร็งลำไส้ใหญ่จำนวน 3 คนเท่ากัน จากมะเร็งทั้งหมด 16 คน คิดอัตราตรวจพลาดมะเร็ง (cancer miss rate) เป็นร้อยละ 18.8 หากใช้จุดตัดที่ 200 ng/ml ตรวจไม่พบมะเร็งลำไส้ใหญ่ถึง 5 คนจากมะเร็งทั้งหมด 16 คน คิดอัตราตรวจพลาดมะเร็ง (cancer miss rate) เป็นร้อยละ 31.3



ภาพที่ 5 กราฟ ROC curve (ก) แสดง performance ของ quantitative FIT (ข) แสดง performance ของแต่ละจุดตัด FIT เพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่

ตารางที่ 9 performance ของ FIT ในแต่ละจุดตัดต่อการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่

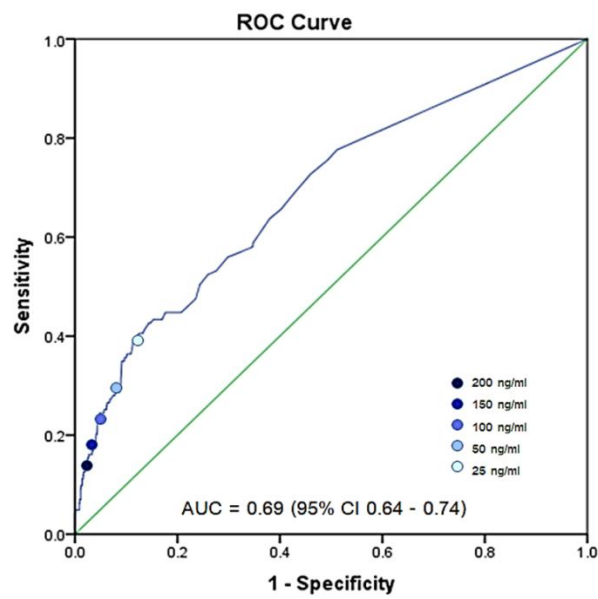
	Quantitative FIT				
	25 ng/ml	50 ng/ml	100 ng/ml	150 ng/ml	200 ng/ml
Positive rate (%)	16.5	11.0	6.7	5.1	4.2
Colorectal cancer					
Accuracy (95% CI)	84.3 (82.4 - 96.0)	89.7 (88.2 - 91.1)	94.0 (92.7 - 95.0)	95.5 (94.4 - 96.4)	96.2 (95.2 - 97.0)
Sensitivity (95% CI)	87.5 (61.7 – 98.5)	87.5 (61.7 - 98.5)	81.3 (54.4 - 96.0)	81.3 (54.4 - 96.0)	68.8 (41.3 - 90.0)
Specificity (95% CI)	84.2 (82.3 - 86.0)	89.8 (88.2 - 91.2)	94.1 (92.8 - 95.2)	95.7 (94.5-96.6)	96.5 (95.5-97.3)
Positive predictive value (95% CI)	5.3 (4.3 – 6.5)	7.9 (6.4 - 9.8)	12.2 (9.2-15.8)	15.9 (11.9 - 20.8)	16.4 (11.4 - 23.0)
Negative predictive value (95% CI)	99.9 (94.5 - 100.0)	99.9 (94.5 - 100.0)	99.8 (94.5 - 99.9)	99.8 (99.5 - 99.9)	99.7 (99.3-99.8)
Number needed to screen (N)	114.7	114.7	123.5	123.5	146.0
Number needed to colonoscopy (N)	18.9	12.6	8.2	6.3	6.1

Performance ของ FIT ต่อการวินิจฉัย advanced neoplasia

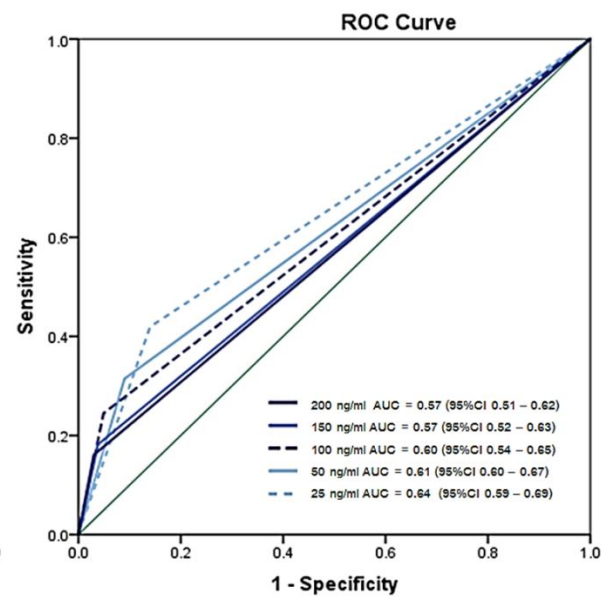
ในอาสาสมัคร 1,606 คนพบมีความชุก advanced neoplasia ทั้งหมด 143 คน performance ของ FIT ในการวินิจฉัย advanced neoplasia แสดงดังกราฟ ROC curve มีค่า AUC 0.69 (95% CI 0.64 – 0.74) (ภาพที่ 6) จากกราฟแสดงให้เห็นค่าผลบวกของแปรผันเกือบเป็นเส้นตรงกับค่าผลบวก และพิจารณาแต่ละจุดตัด ค่า AUC ใกล้เคียงกัน ค่า AUC 0.64, 0.60, 0.61, 0.57 และ 0.57 ที่จุดตัด 25, 50, 100, 150 และ 200 ng/ml ตามลำดับ

แสดง performance ของ FIT ที่จุดตัด 25, 50, 100, 150 และ 200 ng/ml ในตารางที่ 10 เมื่อวิเคราะห์แต่ละจุดตัด จุดตัดเพิ่มขึ้นจาก 25 เป็น 200 ng/ml ความไวต่อ advanced neoplasia ลดลงจาก 42 เป็น 16.1 ความจำเพาะเพิ่มขึ้นจาก 86 เป็น 97 ค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value, PPV) ต่อ advanced neoplasia เพิ่มขึ้นจาก 22.6 เป็น 34.3 ขณะที่ค่าพยากรณ์ผลลบ (negative predictive value) ต่อ advanced neoplasia มีค่าเกินร้อยละ 92 ในทุกจุดตัด จุดตัดที่มี performance ดีที่สุดสำหรับตรวจคัดกรอง advanced neoplasia คือ 100 ng/ml ค่าความไวต่อ advanced neoplasia 24.5 รองลงมาจุดตัดที่ 150 ng/ml ค่าความไวต่อ advanced neoplasia 18.2 ซึ่งทั้ง 2 จุดตัดนี้มีค่าความจำเพาะ 95.1 และ 96.2 ค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) 32.7 และ 31.7, ค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) 92.8 และ 92.3 ตามลำดับ ซึ่งเห็นได้ว่ามีค่าใกล้เคียงกัน

นอกจากนี้ พิจารณาจำนวนผู้ที่ต้องมาส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อวินิจฉัย advanced neoplasia ได้ 1 คน (number needed to colonoscopy, NNC) พบว่าจุดตัดที่ 100 และ 150 ng/ml จะมีจำนวนผู้ที่ต้องมาส่องกล้องลำไส้ใหญ่ 3.1 และ 3.2 คนเพื่อตรวจพบ advanced neoplasia 1 คน อย่างไรก็ตาม พิจารณาประเด็น positive rate ของ FIT ที่จุดตัด 150 ng/ml ลดจำนวนคนที่ต้องส่องกล้องลำไส้ร้อยละ 24 เมื่อเทียบกับจุดตัดที่ 100 ng/ml ดังนั้นจุดตัด 150 ng/ml จะเป็นจุดตัดที่เหมาะสมต่อ advanced neoplasia ในกรณีมีข้อจำกัดทางศักยภาพการส่องกล้องลำไส้ใหญ่



ก.



ข.

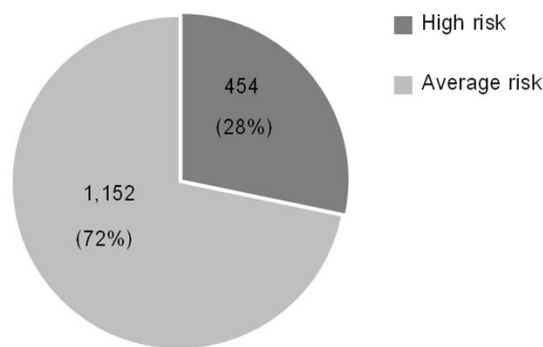
ภาพที่ 6 กราฟ ROC curve (ก) แสดง performance ของ quantitative FIT (ข) แสดง performance ของแต่ละจุดตัด FIT เพื่อวินิจฉัย advanced neoplasia

ตารางที่ 10 performance ของ FIT ในแต่ละจุดตัดต่อการวินิจฉัย advanced neoplasia

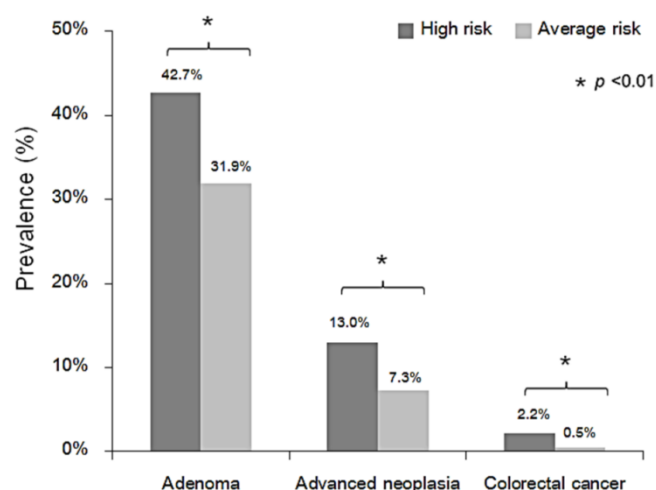
	Quantitative FIT				
	25 ng/ml	50 ng/ml	100 ng/ml	150 ng/ml	200 ng/ml
Positive rate (%)	16.5	11.0	6.7	5.1	4.2
Advanced neoplasia					
Accuracy (95% CI)	82.1 (80.1 – 83.9)	85.7 (83.9 – 87.3)	88.9 (87.2 - 90.3)	89.2 (87.6 - 90.7)	89.8 (88.2 - 91.2)
Sensitivity (95% CI)	42.0 (33.8 - 50.5)	31.5 (24.0 - 39.8)	24.5 (17.7 - 32.4)	18.2 (12.2 – 25.5)	16.1 (10.5 - 23.2)
Specificity (95% CI)	86.0 (84.1 - 87.7)	91.0 (89.4 - 92.4)	95.1 (93.8 - 96.1)	96.2 (95.1 - 97.1)	97.0 (96.0 - 97.8)
Positive predictive value (95% CI)	22.6 (18.9 - 26.9)	25.4 (20.3 - 31.3)	32.7 (25.2 - 41.2)	31.7 (23.2 - 41.7)	34.3 (24.6 - 45.7)
Negative predictive value (95% CI)	93.8 (92.9 - 94.6)	93.1 (92.4 - 93.8)	92.8 (92.1 - 93.4)	92.3 (91.8 - 92.9)	92.2 (91.7 - 92.7)
Number needed to screen (N)	26.8	35.7	45.9	61.2	69.8
Number needed to colonoscopy (N)	4.4	3.9	3.1	3.2	2.9

5. ผลการประเมินคะแนนความเสี่ยงทางคลินิก

อาสาสมัครจำนวน 1,606 คน จำแนกตาม APCS score พบอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงสูง 454 คน ร้อยละ 28 และอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงปกติ 1,152 คน ร้อยละ 72 อาสาสมัครในกลุ่มความเสี่ยงสูงพบความชุกของ adenoma, advanced neoplasia และ มะเร็งลำไส้ใหญ่สูงมากกว่าอาสาสมัครกลุ่มความเสี่ยงปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ความชุก adenoma ในอาสาสมัครกลุ่มความเสี่ยงสูง ร้อยละ 42.7 พบมากกว่าในกลุ่มความเสี่ยงปกติ 1.34 เท่า พบร้อยละ 31.9 มีค่า relative risk (RR, 95% confidence interval [CI]) เท่ากับ 1.34 (1.17 – 1.54) ความชุก advanced neoplasia ในอาสาสมัครกลุ่มความเสี่ยงสูง ร้อยละ 13 มากกว่าในกลุ่มความเสี่ยงปกติ 1.78 เท่า พบร้อยละ 7.3 มีค่า RR (95% CI) เท่ากับ 1.78 (1.30 – 2.44) ความชุกมะเร็งลำไส้ใหญ่ในอาสาสมัครกลุ่มความเสี่ยงสูง ร้อยละ 2.2 มากกว่าในกลุ่มความเสี่ยงปกติ 4.23 เท่า พบร้อยละ 0.5 มีค่า RR (95% CI) เท่ากับ 4.23 (1.55 – 11.57) แสดงดังตารางที่ 11



ภาพที่ 7 การประเมินความเสี่ยงทางคลินิกด้วย APCS score ในอาสาสมัคร 1,606 คน

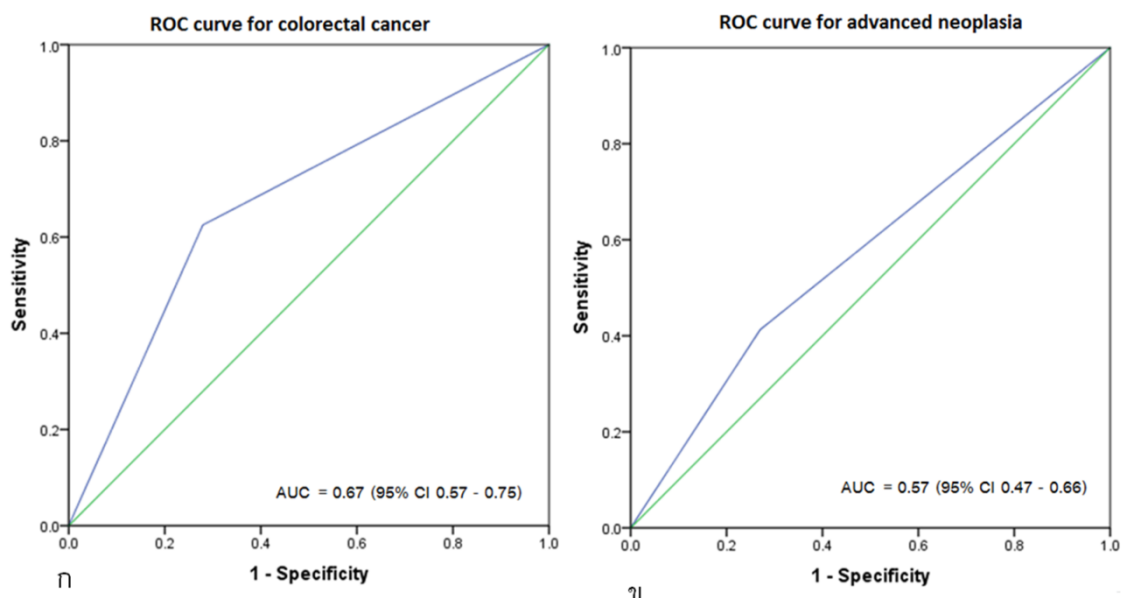


ภาพที่ 8 ความชุกของ adenoma, advanced neoplasia และมะเร็งลำไส้ใหญ่ในอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงทางคลินิกสูง และอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงทางคลินิกปกติ จำแนกโดย APCS score

Performance ของ APCS score ต่อการวินิจฉัยเนื้องอกลำไส้

performance ของการนำ APCS score มาตรวจวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่าใช้คะแนนกลุ่มความเสี่ยงสูงจะมี ค่า accuracy ร้อยละ 72.0 (95% CI, 69.7 – 74.1) ความไวร้อยละ 62.5 (35.4 – 84.8) ความจำเพาะร้อยละ 72.1 (69.8 – 74.3) ค่า positive predictive value ร้อยละ 2.2 (1.5 – 3.2) ค่า negative predictive value ร้อยละ 99.5 (99.0 – 99.7) ค่า number needed to screen เพื่อตรวจพบคน 1 คนที่มีมะเร็งลำไส้ใหญ่ จำนวน 160.6 คน ค่า number needed to colonoscopy เพื่อตรวจพบคน 1 คนที่มีadvanced neoplasia เป็นจำนวน 45.4 คน กราฟ ROC มีค่า AUC ของการตรวจวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ สำหรับกลุ่มความเสี่ยงสูง เท่ากับ 0.67 (95% CI, 0.57 – 0.75) (ภาพที่ 9 ก)

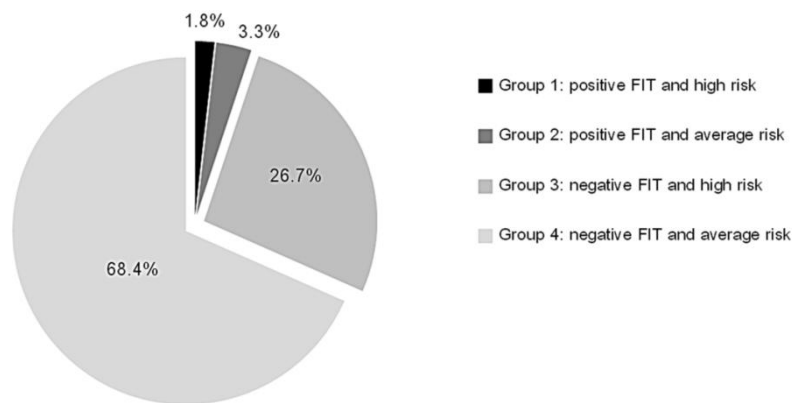
performance ของการนำ APCS score มาตรวจวินิจฉัย advanced neoplasia พบว่าใช้คะแนนกลุ่มความเสี่ยงสูงจะมี ค่า accuracy ร้อยละ 70.2 (95% CI, 67.9 – 72.4) ความไวร้อยละ 41.3 (33.1– 40.8) ความจำเพาะร้อยละ 73 (70.7 – 75.3) ค่า positive predictive value ร้อยละ 13 (10.8 – 15.6) ค่า negative predictive value ร้อยละ 92.7 (91.7 – 93.6) ค่า number needed to screen เพื่อตรวจพบคน 1 คนที่มี advanced neoplasia เป็นจำนวน 27.2 คน ค่า number needed to colonoscopy เพื่อตรวจพบคน 1 คนที่มี advanced neoplasia เป็นจำนวน 7.7 คน กราฟ ROC มีค่า AUC ของการตรวจวินิจฉัย advanced neoplasia สำหรับกลุ่มความเสี่ยงสูง เท่ากับ 0.57 (95% CI, 0.47 – 0.66) (ภาพที่ 9 ข)



ภาพที่ 9 กราฟ ROC curve (ก) แสดง performance ของ APCS score ในกลุ่มเสี่ยงสูง เพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ (ข) แสดง performance ของ APCS score ในกลุ่มเสี่ยงสูง เพื่อวินิจฉัยadvanced neoplasia

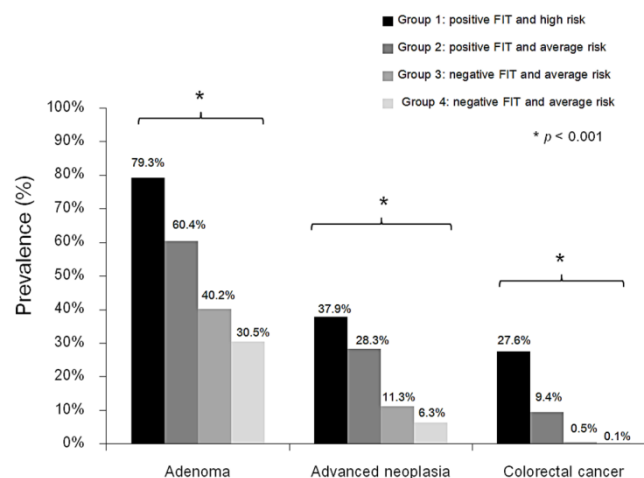
6. ผลการวินิจฉัยด้วย FIT ร่วมกับ การประเมินความเสี่ยงทางคลินิก

แบ่งอาสาสมัคร 1,606 คนตามผลการประเมินความเสี่ยงทางคลินิกและผล FIT ออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ผล FIT เป็นบวกและมีความเสี่ยงทางคลินิกสูง (positive FIT and high risk) พบ 29 คน ร้อยละ 1.8 กลุ่มที่ 2 ผล FIT เป็นลบและมีความเสี่ยงทางคลินิกปกติ (positive FIT and average risk) พบ 53 คน ร้อยละ 3.3 กลุ่มที่ 3 ผล FIT เป็นลบและมีความเสี่ยงทางคลินิกสูง (negative FIT and high risk) พบ 425 คน ร้อยละ 26.5 กลุ่มที่ 4 ผล FIT เป็นลบและมีความเสี่ยงทางคลินิกปกติ (negative FIT and average risk) พบ 1,099 คน ร้อยละ 68.4 (ภาพที่ 10)



ภาพที่ 10 การแบ่งกลุ่มอาสาสมัครตามผล FIT และการประเมินความเสี่ยงทางคลินิกด้วย APCS score

ความชุกของ adenoma, advanced neoplasia และ มะเร็งลำไส้ใหญ่ใน 4 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงดังภาพที่ 8 ความชุก adenoma, advanced neoplasia และ มะเร็งลำไส้ใหญ่ในอาสาสมัครกลุ่มที่ 1 มากที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่ม 2, 3 และ 4



ภาพที่ 11 ความชุกของ adenoma, advanced neoplasia และมะเร็งลำไส้ใหญ่ในอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม จำแนกโดยผล FIT และ APCS score

Performance ของ การใช้ FIT ร่วมกับ APCS score ต่อการวินิจฉัยเนื้องอกลำไส้

Performance ของ FIT ที่จุดตัด 150 หรือเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงจาก APCS score มาตรวจวินิจฉัย advanced neoplasia พบว่าความไวเพิ่มขึ้นจากการใช้ FIT อย่างเดียว จากความไวต่อการวินิจฉัย advanced neoplasia ร้อยละ 18.2 เพิ่มความไวเป็นร้อยละ 51.8 และมีความจำเพาะต่อ advanced neoplasia จากการใช้ FIT อย่างเดียวจากร้อยละ 96.2 ลดลงเป็นร้อยละ 70.4 เช่นเดียวกับ Performance ของ FIT ที่จุดตัด 150 หรือเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงจาก APCS score มาตรวจวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่าความไวเพิ่มขึ้นจากการใช้ FIT อย่างเดียว จากความไวต่อการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 81.3 เพิ่มความไวเป็นร้อยละ 93.8 และมีความจำเพาะต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่จากการใช้ FIT อย่างเดียวจากร้อยละ 95.7 ลดลงเป็นร้อยละ 69.1 (ตารางที่ 11)

จากการประเมินทางคลินิกอย่างเดียพบว่าอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงทางคลินิกสูงมีความเสี่ยงที่จะตรวจพบ advanced neoplasia 1.78 เท่า (RR = 1.78; 95% CI, 1.30 – 2.44) เทียบกับอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงปกติ และใช้การผลตรวจ FIT ที่จุดตัด 150 ng/ml อย่างเดียพบว่าอาสาสมัครมีผลตรวจ FIT เป็นบวกมีความเสี่ยงที่จะตรวจพบ advanced neoplasia 4.13 เท่า (RR = 2.87; 95% CI, 2.87 – 5.93) เมื่อใช้ผลตรวจทั้งการประเมินทางคลินิกและผล FIT ร่วมกันพบว่าอาสาสมัคร กลุ่มที่ 1 ผล FIT เป็นบวกและมีความเสี่ยงทางคลินิกสูงจะความเสี่ยงต่อการตรวจพบ advanced neoplasia เพิ่มสูงขึ้นเป็น 6.04 เท่า (RR = 6.04; 95% CI, 3.60 – 10.15) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 4 ผล FIT เป็นลบและความเสี่ยงทางคลินิกปกติ (ตารางที่ 9) อาสาสมัครในกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 มีความเสี่ยงที่จะตรวจพบ advanced neoplasia 4.5 เท่า (RR = 4.51; 95% CI, 2.77 – 7.33) และ 1.8 เท่า (RR = 1.80; 95% CI, 1.27 – 2.56) ตามลำดับเมื่อเทียบกับอาสาสมัครกลุ่มที่ 4 (ตารางที่ 12)

จากมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด 16 คน พบว่า ตรวจพบในกลุ่มที่ 1 จำนวน 8 คน คิดเป็นร้อยละ 27.6 ของจำนวนอาสาสมัครในกลุ่มที่ 1 พบในกลุ่มที่ 2 จำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 9.4 ของจำนวนอาสาสมัครในกลุ่มที่ 2 พบในกลุ่มที่ 3 จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 0.5 ของจำนวนอาสาสมัครในกลุ่มที่ 3 และพบในกลุ่มที่ 4 จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 0.1 ของจำนวนอาสาสมัครในกลุ่มที่ 4 อาสาสมัครกลุ่ม 1 มีความเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็น 54.4 เท่า (RR = 54.4; 95% CI, 21.9 – 134.9) เมื่อเทียบกับอาสาสมัครอีก 3 กลุ่ม (กลุ่มที่ 2, 3 และ 4)

หากวิเคราะห์แยกอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงสูง หรือ อาสาสมัครที่มี FIT บวกในความเสี่ยงต่ำ (กลุ่มที่ 1, 2 และ 3) จะพบว่า ความไวในการวินิจฉัย advanced neoplasia เพิ่มเป็น 51.8 และ ความไวต่อการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มเป็น 93.8 โดยที่จำนวนคนที่ต้องส่องกล้องเพื่อวินิจฉัย advanced neoplasia

ได้ 1 คน (number needed to colonoscopy, NNC) เท่ากับ 6.8 จำนวนคนที่ต้องส่องกล้องเพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้ 1 คน เท่ากับ 33.8

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบ performance การใช้ FIT อย่างเดียว กับการใช้การประเมินความเสี่ยงทางคลินิกร่วมกับผล FIT ในการตรวจคัดกรอง

	High risk or FIT positive in average risk		FIT positive	
	Advanced neoplasia	Colorectal cancer	Advanced neoplasia	Colorectal cancer
Sensitivity (95% CI)	51.8 (43.3 – 60.2)	93.8 (69.8 – 99.8)	18.2 (12.2 – 25.5)	81.3 (54.4 – 96.0)
Specificity (95% CI)	70.4 (68.0 – 72.7)	69.1 (66.7 – 71.3)	96.2 (95.1 – 97.1)	95.7 (94.5 – 96.6)
PPV (95% CI)	14.6 (12.5 – 16.9)	3.0 (2.6 – 3.4)	31.7 (23.2 – 41.7)	15.9 (11.9 – 20.8)
NPV (95% CI)	93.7 (92.6 – 94.7)	99.9 (99.4 – 100)	92.3 (91.8 – 92.9)	99.8 (99.5 – 99.9)
Number needed to screen (n)	21.7	107	61.2	123.5
Number needed to colonoscopy (n)	6.85	33.8	3.2	6.3

ตารางที่ 12 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการตรวจพบ advanced neoplasia ในอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม แบ่งตามการประเมินความเสี่ยงทางคลินิก และ ผล FIT

Advanced neoplasia	Relative risk	95% CI
Clinical risk stratification (APCS score)		
High risk	1.78	1.30 – 2.44
Average risk	reference	-
FIT result (cut-off 150 ng/ml)		
positive test	4.13	2.87 – 5.93
negative test	reference	-
Combination of FIT result and clinical risk		
Group 1: positive FIT and high risk	6.04	3.60 – 10.15
Group 2: positive FIT and average risk	4.51	2.77 – 7.33
Group 3: negative FIT and high risk	1.80	1.27 - 2.56
Group 4: negative FIT and average risk	reference	-

บทที่ 5

อภิปรายและวิจารณ์ผล

การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยใช้เครื่องมือตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระร่วมกับการประเมินความเสี่ยงทางคลินิกในคนทั่วไปที่ไม่มีอาการผิดปกติและที่เข้ารับการตรวจคัดกรองฯ เพื่อช่วยจำแนกคนที่มีความเสี่ยงต่อการตรวจพบ advanced neoplasia และมะเร็งลำไส้ใหญ่ให้เข้ารับการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ได้เป็นลำดับแรก ซึ่งเหมาะสมกับประเทศที่ยังขาดแคลนงบประมาณและทรัพยากรทางสาธารณสุข อีกทั้งการศึกษานี้อาศัยความร่วมมือกันระหว่าง 6 โรงพยาบาลจากทุกภูมิภาคในประเทศไทยในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเป็นตัวแทนประชากรไทย

หลักฐานเชิงประจักษ์หลายการศึกษาแสดงประโยชน์ของการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระในการคัดกรองฯ โดยจะช่วยวินิจฉัย advanced neoplasia และมะเร็งในระยะแรก ทำให้ลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งได้ร้อยละ 17-20 และลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ร้อยละ 22-32^{19,27,28} ในปัจจุบันการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระเปลี่ยนจากการทดสอบหา peroxidase enzyme (guaiac test) เป็น ทดสอบจำเพาะต่อฮีโมโกลบินของคนโดยตรง (fecal immunochemical test) ทำให้ไม่ต้องจำกัดอาหาร และยาเพิ่มความไวต่อ advanced neoplasia เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 9.4 เป็นร้อยละ 25²⁰ ดังนั้นการตรวจหาเลือดแฝงด้วยวิธี FIT จัดเป็นวิธีมาตรฐานและยอมรับจากสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารสหรัฐอเมริกา ยุโรป และเอเชียแปซิฟิก^{9,29,30} นอกจากนี้ FIT ช่วยลดจำนวนการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ลงได้ เทียบกับการคัดกรองโดยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่แบบปฐมภูมิ (primary screening colonoscopy) Quintero E *et al*¹⁵ ศึกษาเปรียบเทียบการส่องกล้องลำไส้ใหญ่แบบปฐมภูมิ กับ FIT-based colonoscopy พบว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่แบบปฐมภูมิ ต้องส่องกล้องเพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ 1 คน ในคนจำนวน 191 คน FIT-based colonoscopy ลดลงเหลือ 2 คนและ ต้องส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อวินิจฉัย advanced neoplasia ได้ 1 คน ในคนจำนวน 18 คน ขณะที่ FIT-based colonoscopy ลดลงเหลือ 10 คน อย่างไรก็ตามการศึกษา Quintero E *et al* ไม่ได้ส่องกล้องทุกราย ซึ่งการศึกษาของคณะวิจัยทำการส่องกล้องทุกรายที่ FIT บวกหรือลบ พบว่าคัดกรองด้วย FIT ก่อนช่วยลดจำนวนการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ลงได้ร้อยละ 93.7 โดย จำนวนส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 คนลดลงจาก 101 คนเป็น 6.1 คน และลดจำนวนการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อวินิจฉัย advanced neoplasia ลงได้ร้อยละ 87 โดยจำนวนส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อพบ advanced neoplasia 1 คน ลดลงจาก 12 คนเป็น 3.1 คน (ตารางที่ 13)

ตารางที่ 13 performance ของ FIT ที่จุดตัด 150 ng/ml ต่อการตรวจคัดกรองฯและปริมาณการส่องกล้อง

	FIT ลบ	FIT บวก	Sensitivity (95% CI)	ลดจำนวนที่ต้องส่องกล้อง เพื่อวินิจฉัยโรค 1 คน (reduction of NNC)
จำนวนอาสาสมัคร	1,524	82		
Advanced neoplasia	117	26	18.2 (12.2 – 25.5)	87.0 (79.0 – 92.2)
Colorectal cancer	3	13	81.3 (54.4 - 96.0)	93.7 (87.1 – 97.0)

* Reduction of NNC = $\frac{(\text{NNC by primary screening colonoscopy} - \text{NNC by FIT})}{\text{NNC by primary screening colonoscopy}}$

performance FIT ต่อการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่แตกต่างกันตามค่าจุดตัดปริมาณฮีโมโกลบิน จากการศึกษา meta-analysis³¹ รวบรวม 19 การศึกษา ความไวสำหรับวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ (pooled sensitivity) ร้อยละ 79 (95% CI 0.69 – 0.86) ความจำเพาะต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ (pooled specificity) ร้อยละ 94 (95% CI 0.92 – 0.95) คล้ายคลึงกับการศึกษาในครั้งนี้วัด performance FIT ที่จุดตัด 25 - 200 ng/ml โดยการใช้การส่องกล้องลำไส้ใหญ่เป็นมาตรฐาน มีความไวต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 68.8 - 87.5 ความจำเพาะต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 84.2 – 96.5 จากกราฟ ROC ระหว่าง จุดตัดที่ 25 - 200 ng/ml พบว่าจุดตัดที่ 150 ng/ml มี performance ต่อการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่เหมาะสมที่สุด มีค่าความไวร้อยละ 81.3 ความจำเพาะร้อยละ 95.7

performance FIT ต่อการวินิจฉัย advanced neoplasia แตกต่างกันไปมาก ในแต่ละการศึกษา พบความไว ร้อยละ 6 – 71^{20,32,33} ความจำเพาะ ร้อยละ 68-99^{20,32,33} สาเหตุนอกจากค่าจุดตัดฮีโมโกลบินที่ต่างกันแล้ว ยังแตกต่างกันตามบริษัทที่ผลิต และวิธีการศึกษา บางการศึกษาแม้มีจำนวนตัวอย่างที่ศึกษามากแต่ทำการส่องกล้องเฉพาะ FIT บวกเท่านั้น การศึกษาจากประเทศเนเธอร์แลนด์ในประชากรตัวอย่าง 1,256 คน ทดสอบ FIT ที่จุดตัด 50 -100 ng/ml โดยส่องกล้องลำไส้ใหญ่ทุกราย มีความไวตั้งแต่ 29 - 35 ความจำเพาะตั้งแต่ 97 - 93³⁴ การศึกษาจากประเทศเยอรมันในประชากรตัวอย่าง 1,319 คน ทดสอบ FIT ที่จุดตัด 10 - 70 ng/ml โดยส่องกล้องลำไส้ใหญ่ทุกราย มีความไวตั้งแต่ 40 – 23.9 และความจำเพาะตั้งแต่ 89.6 – 97.4²¹ ใกล้เคียงกับการศึกษาของคณะวิจัยแสดง performance ของ FIT โดยขยายจุดตัดตั้งแต่ช่วง 25 ถึง 200 ng/ml ต่อการวินิจฉัย advanced neoplasia พบว่า ระหว่างจุดตัด 25 – 200 ng/ml มีความไวตั้งแต่ 42.0 – 16.1 และความจำเพาะตั้งแต่ 86 – 97 จากกราฟ ROC ระหว่างจุดตัดที่ 25 – 200 ng/ml แสดงให้เห็นว่า

จุดตัดที่ 100 ng/ml เป็นจุดตัดที่เหมาะสมที่สุด ความไวร้อยละ 24.5 ความจำเพาะร้อยละ 95.1 และจุดตัดที่ 150 ng/ml รองลงมา ความไวร้อยละ 18.2 ความจำเพาะร้อยละ 96.2 ซึ่งทั้ง 2 จุดตัดนี้มีค่าพยากรณ์ผลบวกใกล้เคียงกัน 32.7 และ 31.7 ที่จุดตัด 100 และ 150 ng/ml ตามลำดับ พิจารณา number needed to colonoscopy ใกล้เคียงกัน 3.1 และ 3.2 ที่จุดตัด 100 และ 150 ng/ml ตามลำดับ

หลักสำคัญของการคัดกรองให้ประสบความสำเร็จได้นั้นต้องประกอบด้วยความไวของเครื่องมือทดสอบร่วมกับการเข้าถึงการตรวจ เนื่องจาก FIT เป็นเพียงเครื่องมือคัดกรองที่ต้องส่งมาส่งกล้องลำไส้ใหญ่ต่อไป ดังนั้นการเข้าถึงการตรวจส่งกล้องลำไส้ใหญ่จึงเป็นประเด็นสำคัญที่ต้องพิจารณา เพราะหากตรวจ FIT บวกแต่ไม่สามารถเข้าถึงส่งกล้องลำไส้ใหญ่ได้ การคัดกรองนั้นจะไม่เกิดประโยชน์²⁹ จากการศึกษาที่จุดตัดที่ 150 ลดการตรวจส่งกล้องลำไส้ใหญ่ลงร้อยละ 24 เทียบกับจุดตัดที่ 100 สำหรับประเทศที่มีข้อจำกัดด้านส่งกล้องการเลือกจุดตัดที่สูงขึ้นอาจจะช่วยเพิ่มการเข้าถึงการตรวจได้มากขึ้นและส่งผลต่อความสำเร็จในการตรวจคัดกรองได้

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อ advanced neoplasia ในประชากรเอเชียแปซิฟิก โดยคณะผู้วิจัยร่วมกับ Asia-Pacific Colorectal Cancer Working Group ประกอบด้วย อายุ เพศชาย การสูบบุหรี่ ประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัว วิเคราะห์สร้างระบบการประเมินทางคลินิก (APCS score)³⁵ การศึกษาล่าสุดโดยกลุ่มวิจัยเดิมถึง performance ของการใช้ APCS score ร่วมกับ FIT ในการตรวจคัดกรองจาก 12 ประเทศในเอเชียแปซิฟิก รวมทั้งประเทศไทย จำนวน 5,657 คน พบว่าร้อยละ 31 ของประชากรจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงตามเกณฑ์ APCS score กลุ่มเสี่ยงสูงจะพบ advanced neoplasia และ มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็น 2.1 เท่า และ 3.5 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเสี่ยงปกติ³⁶ ผลการศึกษาไม่แตกต่างการศึกษารั้งนี้ช่วยยืนยัน performance ของ APCS score ในประชากรไทย แต่การศึกษาเดิมคัดประชากรตัวอย่างอายุตั้งแต่ 40 ขึ้นไป สำหรับการศึกษานี้คัดกรองที่อายุตั้งแต่ 50 ปี พบกลุ่มเสี่ยงสูงประมาณร้อยละ 28 กลุ่มเสี่ยงสูงจะพบ advanced neoplasia และ มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็น 1.8 เท่า และ 4.2 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเสี่ยงปกติ APCS score นี้มีความไวต่อการวินิจฉัย advanced neoplasia ร้อยละ 41.3 ต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 62.5 สามารถลดจำนวนต้องส่งกล้องเพื่อการวินิจฉัย advanced neoplasia 1 คนร้อยละ 31.5 ลดจำนวนต้องส่งกล้องวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 คนร้อยละ 54.8 เทียบกับการส่งกล้องลำไส้ใหญ่แบบปฐมภูมิ

ตารางที่ 14 performance ของ APCS score ต่อการตรวจคัดกรองฯและปริมาณการส่องกล้อง

	Average risk	High risk	Sensitivity (95% CI)	ลดจำนวนที่ต้องส่องกล้องเพื่อวินิจฉัยโรค 1 คน (NNS)
จำนวนอาสาสมัคร	1,152	545		
Advanced neoplasia	84	59	41.3 (33.1 – 49.8)	31.5 (23.2 – 41.1)
Colorectal cancer	6	10	62.5 (35.4 – 84.8)	54.8 (45.1 – 64.2)

* Reduction of NNC = $\frac{(\text{NNC by primary screening colonoscopy} - \text{NNC by FIT})}{\text{NNC by primary screening colonoscopy}}$

Performance ของการใช้ FIT ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงทางคลินิก จากการศึกษาท่อนำหน้าของ คณะผู้วิจัย ทำการศึกษาตรวจคัดกรองในประชากรตัวอย่าง 948 คนจาก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า ประชากรที่ผล FIT บวกและเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงจาก APCS score จะเพิ่มความเสี่ยงการตรวจพบ advanced neoplasia 6 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรที่ FIT ลบ หรือ มีความเสี่ยงปกติ³⁷ ซึ่งการศึกษารั้งนี้ คณะผู้วิจัยใช้ FIT ที่จุดตัด 50 ng/ml อ่านผลแบบเชิงคุณภาพ ในการศึกษาครั้งนี้ขยายกลุ่มประชากรที่ศึกษา จากทั่วภูมิภาคในประเทศไทย และวิเคราะห์ FIT ที่จุดตัดที่เหมาะสมก่อนนำมาวิเคราะห์ โดยเลือก FIT ที่ จุดตัด 150 ng/ml ร่วมกับ APCS score พบว่ากลุ่ม 1 FIT บวกและเสี่ยงสูงจาก APCS score จะเพิ่มความเสี่ยงการตรวจพบ advanced neoplasia 6.7 เท่า (RR 6.7; 95% CI 3.1 -14.5) เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากร ที่ FIT ลบ หรือ มีความเสี่ยงปกติ กลุ่มที่ 1, 2 และ 3 มีความเสี่ยงต่อ advanced neoplasia 6 เท่า, 4.5 เท่า และ 1.8 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 4 FIT ลบและความเสี่ยงปกติ (ตารางที่ 11) นอกจากนี้จะเห็นได้ว่าสัดส่วนของประชากรในกลุ่มที่ 1 มีเพียงร้อยละ 1.8 ของประชากรคัดกรองทั้งหมด กลุ่มที่ 2, 3 และ 4 คิด เป็นร้อยละ 3.3, 26.7 และ 68.4 ของประชากรคัดกรอง ดังนั้นประโยชน์ของการใช้ FIT ร่วมกับ APCS score ช่วยจัดลำดับการเข้าส่องกล้องลำไส้ใหญ่ เนื่องจากกลุ่มที่ 1 มีความเสี่ยงสูงที่สุด ควรได้รับการส่องกล้องเป็น อันดับแรกๆ และมีจำนวนเพียงร้อยละ 1.8 ของประชากรคัดกรอง

ข้อมูลสถิติประชากรในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2559 ประเทศไทยมีประชากรที่อายุ 50 ปีขึ้นไป ประมาณ 12 ล้านคน¹⁰ แพทย์ที่เชี่ยวชาญการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในประเทศไทยมีประมาณ 1000 คน¹¹ ใช้ดัชนีชี้วัด คุณภาพโปรแกรมคัดกรอง ตรวจ FIT สมบูรณ์ (FIT completion rate) ร้อยละ ≥ 60 และตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่สมบูรณ์ (colonoscopy completion rate) ร้อยละ ≥ 80 ของประชากรคัดกรอง²⁹ หากประยุกต์ข้อมูล

ดังกล่าวประกอบกับข้อมูลวิจัยที่ได้ การใช้ FIT เพียงอย่างเดียวจะมีประชากรต้องส่องกล้อง 290,000 คน ในประเทศไทย ใช้ FIT ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงทางคลินิกจะมีประชากรในกลุ่มที่ 1 มีความเสี่ยงสูงสุดเข้ารับการตรวจส่องกล้อง ประมาณ 104,000 คน ในการตรวจคัดกรองกลุ่มแรก ช่วยให้การจัดสรรงบประมาณและกำลังบุคลากรทางการแพทย์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ข้อจำกัดของการวิจัยนี้ คือ

1. อาสาสมัครที่คัดกรองแม้ว่าจะเป็นอาสาสมัครที่ไม่มีอาการ แต่คัดเลือกมาจากโรงพยาบาล มิได้เป็นการคัดกรองระดับชุมชนแท้จริง ดังนั้นทำให้มีกลุ่มคนที่ประวัติญาติเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่มากกว่าการตรวจคัดกรองทั่วไป อย่างไรก็ตามก็ใกล้เคียงกับการตรวจคัดกรองระดับชุมชนจากการศึกษาอื่น^{34,38} นอกจากนี้อาสาสมัครกลุ่มนี้มีความตระหนักการตรวจคัดกรอง มีค่า completion rate ของการตรวจ FIT และ ส่องกล้องลำไส้ใหญ่ถึงร้อยละ 97.5 ของประชากรคัดกรองทั้งหมด 1,647 คน

2. การศึกษานี้ไม่ได้ติดตามผลระยะยาวของการคัดกรอง หากแต่ใช้การส่องกล้องลำไส้ใหญ่และผลขึ้นเนื้อเป็นมาตรฐานการวินิจฉัย ในปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือใดที่ใช้วินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ 100 เปอร์เซ็นต์ มีรายงานว่าเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ขึ้นได้ในคนที่ตรวจคัดกรองไปแล้ว ร้อยละ 3.7 (95 % CI 2.8 -4.9)³⁹ เนื่องจากการส่องกล้องขึ้นกับแพทย์ส่องกล้องและคุณภาพการส่องกล้อง ดังนั้นการควบคุมคุณภาพการส่องกล้องลำไส้ใหญ่จึงมีความสำคัญต่อการคัดกรอง การวิจัยครั้งนี้ มีวัดคุณภาพการส่องกล้องตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดโดยสมาคมแพทย์ส่องกล้องสหรัฐอเมริกา มีค่าอัตราการพบ adenoma (adenoma detection rate)

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ

1. ระบาดวิทยาของติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่

ข้อมูลจากการศึกษาในครั้งนี้ พบว่าคนปกติที่ไม่มีอาการใดๆ ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป หรือมีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ จำนวน 100 คนมาตรวจลำไส้ใหญ่ จะพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ประมาณ 9 คน และพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะเริ่มแรกไปแล้ว 1 คน ซึ่งพบว่าความชุกของติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่และมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทยที่มาตรวจคัดกรองฯ คล้ายคลึงกับข้อมูลในหลายประเทศทั่วโลก

2. ประชากรที่ควรตรวจคัดกรองฯ

2.1 ประชากรทั่วไปที่มีอายุตั้งแต่ 50 -75 ปี

2.2 หากมีญาติลำดับที่ 1 (พ่อ แม่ พี่น้อง) เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ ควรเข้ารับการตรวจที่อายุ ลบ 10 ปี จากอายุที่ญาติวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ เช่น คุณพ่ออายุ 44 ปี เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ ลูกควรตรวจเมื่ออายุ 34 ปี เป็นต้น

3. ความเสี่ยงต่อติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่และมะเร็งลำไส้ใหญ่

3.1 อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป อายุที่มากขึ้น จะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น อายุเพิ่มขึ้น 1 ปี ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้น 5% และหากอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปจะมีความเสี่ยงเป็น 2 เท่าเทียบกับอายุ 50-69 ปี

3.2 เพศชาย มีความเสี่ยงเป็น 2 เท่าของเพศหญิง

3.3 ประวัติการสูบบุหรี่ คนที่สูบบุหรี่ทุกวัน ทั้งที่ยังสูบบุหรี่และเลิกสูบบุหรี่แล้ว การศึกษานี้พบว่ามีความเสี่ยงเป็น 2 เท่าของคนที่ไม่เคยสูบบุหรี่

3.4 มีญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ จากการศึกษาก่อนหน้าพบว่า ญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยวินิจฉัยอายุน้อยกว่า 45 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงเป็น 2 เท่าของคนที่ไม่ใช่ญาติเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่

4. การประเมินความเสี่ยงด้วยตนเอง

ปัจจัยเสี่ยงที่กล่าวมาได้นำมาประยุกต์เป็น การประเมินความเสี่ยงต่อติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ (Asia-Pacific Colorectal Cancer Screening score; APCS score) สำหรับประเมินประชากรทั่วไปที่มี

อายุตั้งแต่ 50 ปี หรือ อายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไปในกรณีมีญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยใช้แบบสอบถามง่ายๆ ประกอบด้วย อายุ เพศ การสูบบุหรี่ และ ประวัติญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ มีคะแนนเต็ม 7 คะแนน โดย คะแนน 0 – 1 จัดเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ คะแนน 2 – 3 เป็นกลุ่มเสี่ยงปกติ คะแนน 4 – 7 จัดว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (ตารางที่ 15) หากจะประยุกต์ใช้ในระดับประชากรอาจจัดทำเป็นสื่อประชาสัมพันธ์ทาง application on mobile devices สำหรับประชากรที่เข้าถึงสื่อ หรือแบบสอบถามหน้าเดียวเพื่อสะดวกใช้สำหรับหน่วยบริการปฐมภูมิและอาสาสมัครสาธารณสุขประจำพื้นที่

ตารางที่ 15: แบบประเมินความเสี่ยงต่อการตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ (APCS score)

ปัจจัยเสี่ยง	เกณฑ์	คะแนน
อายุ	☐ <50	0
	☐ 50-69	2
	☐ ≥70	3
เพศ	☐ เพศหญิง	0
	☐ เพศชาย	1
มีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในญาติชั้นที่ 1	☐ ไม่มี	0
	☐ มี	2
สูบบุหรี่	☐ ไม่เคย	0
	☐ เคย (ปัจจุบัน /อดีต)	1

จากผลการศึกษาในครั้งนี้ พบว่า ประมาณ 1 ใน 3 ของประชากรที่อยู่ในเกณฑ์คัดกรองฯ เป็นกลุ่มเสี่ยงสูง และกลุ่มเสี่ยงสูงมีโอกาสตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่เพิ่มขึ้นร้อยละ 78 เมื่อเทียบกับที่ตรวจพบในกลุ่มเสี่ยงปกติ ยิ่งไปกว่านั้น กลุ่มเสี่ยงสูงมีความเสี่ยงต่อการตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็น 4 เท่าของกลุ่มเสี่ยงปกติ ดังนั้น กลุ่มเสี่ยงสูงควรที่จะเข้ารับการตรวจคัดกรองฯ เป็นลำดับแรกๆ และตามมาด้วยกลุ่มเสี่ยงปกติ ขณะที่กลุ่มความเสี่ยงต่ำยังไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองฯ

5. วิธีการตรวจคัดกรอง

5.1 การส่องกล้องลำไส้ใหญ่

5.1.1 ความสมบูรณ์ของการตรวจ

จากข้อมูลการศึกษาครั้งนี้ การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ตรวจได้สมบูรณ์ ร้อยละ 99.7 สาเหตุที่ไม่สามารถตรวจได้สมบูรณ์เนื่องจาก รูปร่างลำไส้บิดเกลียวหรือตีบจากการอักเสบหรือฉายแสงในอดีต

5.1.2 ความปลอดภัยของการตรวจ

การตรวจวิธีนี้ต้องมีการรับประทานยาระบายเพื่อล้างลำไส้ก่อนตรวจ และมีการให้ยานอนหลับ ร่วมกับยาระงับปวดในระหว่างส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ทำให้ผู้ที่โรคประจำตัวรุนแรง เช่น โรคหัวใจวาย เรื้อรัง โรคไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ได้ล้างไต โรคถุงลมโป่งพองระดับรุนแรง ในการศึกษาครั้งนี้ พบร้อยละ 1 ที่แพทย์พิจารณาแล้วควรตรวจคัดกรองด้วยวิธีการอื่นที่ปลอดภัยมากกว่า

นอกจากนี้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้องได้ เช่น ลำไส้ทะลุ, เลือดออกหลังตัดติ่งเนื้อ จากข้อมูลศึกษาครั้งนี้ พบโอกาสเกิดเลือดออกหลังตัดติ่งเนื้อได้ 1 คน ในคนที่มาส่องกล้อง 1000 คน สามารถวินิจฉัยได้และให้การรักษาได้ทันที และไม่พบลำไส้ทะลุ

5.1.3 Performance ของการตรวจ

จัดเป็นเครื่องมือมาตรฐานในการวินิจฉัยติ่งเนื้อและมะเร็งลำไส้ใหญ่ เนื่องจากสามารถเห็นผิวลำไส้ใหญ่ได้เกือบทั้งหมด และหากตรวจพบติ่งเนื้อก็สามารถตัดออกหรือตัดชิ้นเนื้อส่งวิเคราะห์ทางพยาธิวิทยาได้เลย แต่เนื่องจากความซุกของติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 9 และความซุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 1 ดังนั้น ไม่ใช่ทุกคนที่มาส่องจะมีโอกาสเจอติ่งเนื้อและต้องตัดติ่งเนื้อ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าต้องส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในคนจำนวน 12 คน ถึงจะพบติ่งเนื้อ 1 คน และต้องส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในคนจำนวน 101 คนถึงจะพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 คน ดังนั้นการตรวจคัดกรองด้วยวิธีนี้เลยตั้งแต่แรกจึงสิ้นเปลืองทรัพยากร ทั้งอุปกรณ์ส่องกล้องและบุคลากรทางการแพทย์ที่ชำนาญการด้านส่องกล้อง จึงไม่ได้แนะนำเป็นการตรวจวิธีแรกๆ ในหลายประเทศทั่วโลก

5.2 การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ

5.2.1 หลักการตรวจ

เป็นการวัดปริมาณเลือดที่ออกมาในอุจจาระได้แม้ออกมาปริมาณน้อยจนมองไม่เห็นด้วยตาเปล่า เลือดที่พบนี้ออกมาจากทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่ง บริเวณลำไส้ใหญ่ สาเหตุ ได้แก่ ตี่งเนื้อ

ขนาดใหญ่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ แผลในทางเดินอาหาร หรือ ริดสีดวงทวาร ดังนั้นการตรวจนี้เป็นการตรวจเบื้องต้น ผู้ที่ตรวจพบมีเลือดแฝงออกมาต้องทำการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อวินิจฉัยโรค

5.2.2 Performance ของการตรวจ

การตรวจเลือดแฝงในอุจจาระ โดยใช้ค่าจุดตัดปริมาณเลือดที่ตรวจวัดได้ที่ 150 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม เป็นจุดตัดที่เหมาะสมต่อการตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ ความไวร้อยละ 18 ความจำเพาะร้อยละ 96 ต่อการตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ ความไวร้อยละ 81 ความจำเพาะร้อยละ 95 พบว่าผู้ที่มีผลเป็นบวกจากการตรวจอุจจาระจำนวน 100 คนมาตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่จะพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่เพิ่มขึ้นเป็น 32 คน พบมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มเป็น 16 คน เพื่อเห็นภาพชัดเจนหากเปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีเลือดแฝงในอุจจาระเป็นบวก กลุ่มนี้มีความเสี่ยงตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่เพิ่มเป็น 4 เท่า และความเสี่ยงตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มเป็น 95 เท่าของผู้ที่ผลตรวจไม่พบเลือดแฝงในอุจจาระ

จากผลการศึกษาในครั้งนี้ พบผู้ที่มีเลือดแฝงในอุจจาระเป็นบวกร้อยละ 5 ของประชากรที่อยู่ในเกณฑ์คัดกรองฯ จะเห็นว่าหากตรวจคัดกรองด้วยวิธีก่อน ทำให้ต้องส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในคนจำนวนเพียง 4 คนเพื่อพบติ่งเนื้อ 1 คน และต้องส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในคนจำนวนเพียง 7 คนเพื่อพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 1 คน ลดจำนวนการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อการวินิจฉัยติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่และมะเร็งลำไส้ใหญ่ลงได้ประมาณร้อยละ 90 เมื่อเทียบการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ทุกรายไปเลย ดังนั้นการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระเพื่อคัดกรองก่อนส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ จึงเป็นที่ยอมรับหลายประเทศที่มีข้อจำกัดด้านทรัพยากรในการดำเนินการตรวจคัดกรองระดับประเทศ

6. การประเมินความเสี่ยงทางคลินิกร่วมกับการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ

การพิจารณาร่วมกันระหว่างผลการประเมินความเสี่ยงทางคลินิก (กลุ่มเสี่ยงสูง และ กลุ่มเสี่ยงปกติ) และผลการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (ผลบวก และ ผลลบ) ในประชากรทั่วไปที่ควรตรวจคัดกรองฯ จัดแบ่งเป็น 4 กลุ่ม



กลุ่มที่ 1 อุจจาระมีเลือดแฝงและกลุ่มเสี่ยงสูง พบร้อยละ 2 ของประชากร



กลุ่มที่ 2 อุจจาระมีเลือดแฝงและกลุ่มเสี่ยงปกติ พบร้อยละ 3 ของประชากร



กลุ่มที่ 3 อุจจาระไม่มีเลือดแฝงและกลุ่มเสี่ยงสูง พบร้อยละ 27 ของประชากร



กลุ่มที่ 4 อุจจาระไม่มีเลือดแฝงและกลุ่มเสี่ยงปกติ พบร้อยละ 68 ของประชากร

จากการศึกษาในในกลุ่มที่ 1 มีความชุกตึงเนื้อลำไส้ใหญ่สูงถึง ร้อยละ 38 และ ความชุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่สูงถึง ร้อยละ 28 ขณะที่กลุ่มที่ 4 พบความชุกตึงเนื้อลำไส้ใหญ่ต่ำสุดเพียงร้อยละ 6 และความชุกมะเร็งลำไส้ใหญ่ต่ำสุดเพียงร้อยละ 0.1 หากเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 4 ความเสี่ยงต่อการตรวจพบตึงเนื้อลำไส้ใหญ่เพิ่มสูงเป็นลำดับ โดยพบกลุ่มที่ 3 ความเสี่ยงเพิ่มเป็น 1.8 เท่า กลุ่มที่ 2 ความเสี่ยงเพิ่มเป็น 4.5 เท่า และกลุ่มที่ 1 มีความเสี่ยงเพิ่มเป็น 6 เท่า ดังนั้นพบว่าการประเมินความเสี่ยงทางคลินิกร่วมกับการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระช่วยจัดลำดับผู้ที่ความเสี่ยงต่อการตรวจพบตึงเนื้อลำไส้ใหญ่และมะเร็งลำไส้ใหญ่เพื่อเข้ารับการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่ได้ โดยพบว่า กลุ่มที่ 1, ควรได้รับการส่องกล้องเป็นอันดับแรก รองลงมาเป็น กลุ่มที่ 2 และ 3 ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มที่ 4 ไม่ต้องส่องกล้อง แนะนำให้ตรวจด้วยวิธีหาเลือดแฝงในอุจจาระทุก 1-2 ปี

7. บทสรุป

จากการศึกษานี้พบความชุกของตึงเนื้อลำไส้ใหญ่และมะเร็งลำไส้ใหญ่พบร้อยละ 9 และร้อยละ 1 ในประชากรควรตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ไม่มีอาการผิดปกติ อาศัยข้อมูลทางประชากรศาสตร์ ประชากรไทยที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ในปีพ.ศ. 2559 มีประมาณ 12 ล้านคน คาดการณ์ว่าจะมีประชากรถึง 120,000 คนโดยประมาณเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่แต่ยังไม่แสดงอาการ และมีประชากรอีกประมาณ 1 ล้านคนที่มีตึงเนื้อลำไส้ใหญ่แล้ว ซึ่งการตรวจวินิจฉัยมะเร็งแต่แรกจะช่วยลดอัตราการ

เสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ การตัดตึงเนื้อออกจะช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ในอนาคตได้
ดังหลักฐานเชิงประจักษ์

เนื่องจากประเทศไทยมีข้อจำกัดทางทรัพยากรทางสาธารณสุข ดังนั้นการตรวจคัดกรองด้วยวิธีการหา
เลือดแฝงในอุจจาระจึงเป็นการตรวจที่เหมาะสมสำหรับการตรวจคัดกรองในระดับประชากร การใช้
แบบประเมินความเสี่ยงร่วมด้วยซึ่งทำได้ง่ายและไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆจะช่วยคัดเลือกและจัดลำดับผู้ที่
มีความเสี่ยงสูงสุดเพื่อเข้ารับการตรวจส่องกล้องลำไส้เพื่อการวินิจฉัยต่อไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ
อย่างไรก็ตาม เรายังต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป เพื่อประเมินหากมีการนำผลการศึกษานี้ไปใช้
จริงจะมีผลลัพธ์ทางคลินิก (คัดกรอง/วินิจฉัย/รักษา) ด้านเศรษฐศาสตร์คลินิก ว่าประเทศสามารถลด
ค่าใช้จ่ายด้านการรักษาพยาบาลมะเร็งลำไส้ใหญ่ คุณภาพชีวิต เทียบกับค่าใช้จ่ายจากการตรวจคัด
กรองได้จริงหรือไม่

การวางแผนเพื่อนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่สามารถวินิจฉัยมะเร็งตั้งแต่ยังไม่แสดงอาการและวินิจฉัยติ่งเนื้อ
ลำไส้ใหญ่ซึ่งจัดเป็นหลักสำคัญของการป้องกันการกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ในอนาคตได้ ในปัจจุบัน
ประเทศไทยยังไม่มีกำหนดแนวทางการตรวจคัดกรองระดับประชากรที่ชัดเจน ซึ่งการกำหนดแนวทางนั้น
คำนึงถึงความชุกของติ่งเนื้อและมะเร็งลำไส้ใหญ่ performance ของเครื่องมือ เกณฑ์การคัดกรองกลุ่มเสี่ยง
และทรัพยากรทางสาธารณสุข ข้อมูลจากการศึกษานี้จะนำไปใช้ประโยชน์ในประเด็นดังกล่าว เพื่อช่วย
วิเคราะห์หาแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทยต่อไป

1. วางแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่แก่แพทย์ในเวชปฏิบัติ

1.1 กำหนดเกณฑ์ตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่

**“การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ควรเริ่มเมื่ออายุตั้งแต่ 50 -75 ปี ในประชากรทั่วไป หากมีญาติ
ลำดับที่ 1 (พ่อ แม่ พี่น้อง) เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ ควรเริ่มตรวจที่อายุ ลบ 10 ปี จากอายุที่ญาติ
วินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่”**

ประชากรกลุ่มนี้มีความชุกของ advanced neoplasia ร้อยละ 9 และความชุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 1
จากการศึกษาก่อนหน้าของผู้วิจัยร่วมกับประเทศต่างๆใน Asia-Pacific พบว่าการส่องกล้องคัดกรองฯ ใน
อายุ 40-49 ปี มีความชุกมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 0.5 และ ความชุก advanced neoplasia ร้อยละ 1.5³⁶
ขณะที่อายุมากกว่า 75 ปี พบว่ามีความเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้องสูงขึ้น และอาจมีโรค
ประจำตัวหลายโรคทำให้ประโยชน์ของการคัดกรองฯ ไม่มากเท่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า ดังนั้นความเห็นจาก

Asia-Pacific Colorectal Cancer Working Group¹⁷ และจากสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารสหรัฐอเมริกา¹⁶ จึงไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองทั่วไป พิจารณาเป็นรายบุคคลไป

1.2 จำแนกประเภทประชากรเสี่ยงสูง

“การประเมินความเสี่ยงทางคลินิกอาศัยปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ การสูบบุหรี่ และประวัติญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ ช่วยจำแนกประชากรกลุ่มเสี่ยงสูงต่อติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่และมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้”

จากการประเมินความเสี่ยงทางคลินิกนี้ พบว่าประชากรเสี่ยงสูงจะมีความเสี่ยงต่อการตรวจพบ advanced neoplasia 1.8 เท่า และมีความเสี่ยงต่อการตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ 4.2 เท่าเมื่อเทียบกับประชากรที่มีความเสี่ยงปกติ ดังนั้นการจำแนกกลุ่มเสี่ยงจะช่วยให้จัดลำดับความจำเป็นในการตรวจคัดกรองฯ อีกทั้งแบบประเมินความเสี่ยง ประชาชนสามารถทำการทดสอบได้ด้วยตนเองเพื่อคัดกรองเบื้องต้นและเพิ่มความตระหนักถึงความสำคัญในการตรวจคัดกรองฯ

1.3 กำหนดเครื่องมือตรวจคัดกรองฯ

“การตรวจเลือดแฝงในอุจจาระ (FIT) เป็นเครื่องมือที่เหมาะสมสำหรับการตรวจคัดกรองฯ ระดับประชากรทั่วไปโดยกำหนดค่าจุดตัดที่ 150 ng/ml”

FIT ที่จุดตัด 150 ng/ml จะมี performance เหมาะสมต่อการตรวจวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ค่าความไวร้อยละ 81 ความจำเพาะร้อยละ 95 ค่าพยากรณ์ผลบวกร้อยละ 16 ค่าพยากรณ์ผลลบร้อยละ 99.8 ต่อการตรวจวินิจฉัย advanced neoplasia มีความไวร้อยละ 18 ความจำเพาะร้อยละ 96 ค่าพยากรณ์ผลบวก ร้อยละ 32 ค่าพยากรณ์ผลลบร้อยละ 92 นอกจากนี้ FIT จะช่วยลดจำนวนคนที่ต้องมาส่งกล้องเพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ถึงร้อยละ 94 เพื่อวินิจฉัย advanced neoplasia ได้ถึงร้อยละ 87 (ตารางที่ 13)

เครื่องมือ FIT มีการวัดผล 2 แบบ เชิงปริมาณกับเชิงคุณภาพ การวัดเชิงปริมาณดังเช่นในการศึกษานี้จะรายงานผลเป็นปริมาณฮีโมโกลบินที่ตรวจวัดได้ ทำให้สามารถกำหนดค่าจุดตัดได้เองและมีการวิเคราะห์เป็นที่ยอมรับและได้มาตรฐาน อย่างก็ตามเครื่องมือใช้วิเคราะห์ผลนี้มีราคาแพง จะต้องนำหลอดเก็บอุจจาระกลับมาวิเคราะห์ในโรงพยาบาล ขณะที่การวัดผลเชิงคุณภาพ เป็นชุดตรวจสะดวกและง่าย ประชาชนสามารถตรวจได้เองที่บ้าน หรือ เจ้าหน้าที่สาธารณสุขสามารถเข้าไปตรวจในระดับชุมชนและอ่านผลได้ทันที แต่ก็อาจพบความผิดพลาดจากการอ่านผลได้บ้าง เนื่องจากเป็นการอ่านด้วยตาเปล่า ในแต่ละบริษัทจะใช้หลักการทดสอบแตกต่างกันและกำหนดจุดตัดแตกต่างกัน

“ผู้ที่มีผล FIT เป็นบวกทุกราย ควรได้รับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อการวินิจฉัย”

เนื่องจากค่าพยากรณ์ผลบวกมีค่าสูง ค่าพยากรณ์ผลบวกสำหรับโอกาสที่จะพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 16 และ ค่าพยากรณ์ผลบวกสำหรับโอกาสที่จะพบ advanced neoplasia ร้อยละ 31 ดังนั้นผู้ที่มีผล FIT เป็นบวกแล้วทุกรายควรได้รับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อการวินิจฉัย ไม่แนะนำให้ทำการทดสอบ FIT ซ้ำ

“ผู้ที่มีผล FIT เป็นลบ แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย FIT ทุก 1-2 ปี”

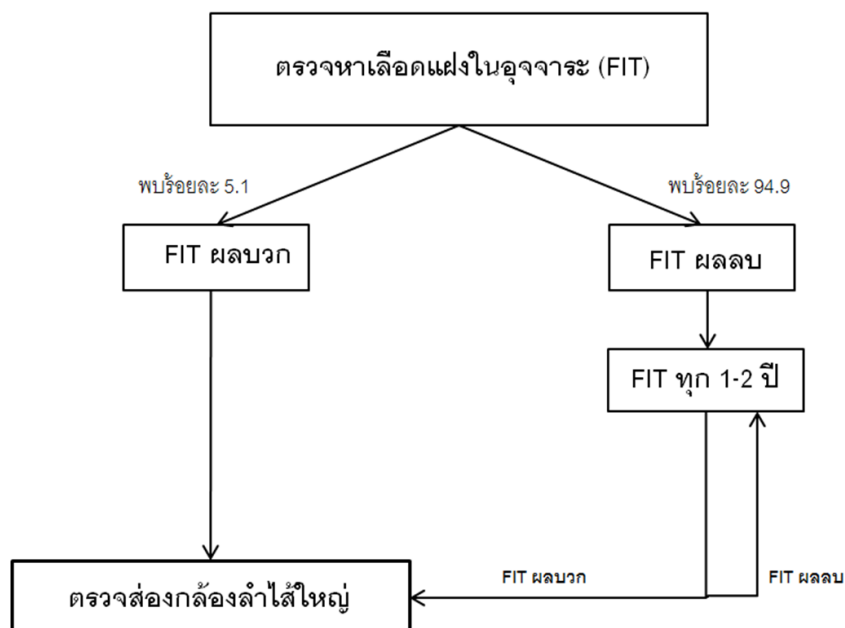
เนื่องจากค่าพยากรณ์ผลลบมีค่าสูง สำหรับโอกาสที่จะไม่พบมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 99.8 ค่าพยากรณ์ผลลบ สำหรับโอกาสที่จะไม่พบ advanced neoplasia ร้อยละ 92.3 ดังนั้นผู้ที่มีผล FIT เป็นลบ แนะนำติดตามการคัดกรองด้วย FIT 1-2 ปี ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ในอดีตแสดงถึง performance ของ FIT ในการตรวจทุก 1-2 ปี ต่อการลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่¹⁹

2. นำเสนอแบบจำลองขั้นตอนการตรวจคัดกรองฯเพื่อนำไปพิจารณาสำหรับการวางนโยบายระดับประเทศ

แบบที่ 1 FIT-based colonoscopy

ประชากรทุกคนเริ่มต้นตรวจคัดกรองด้วย FIT เพื่อคัดเลือกผู้ที่เข้ารับการส่องกล้องตรวจวินิจฉัย ในกรณีมีข้อจำกัดด้านการส่องกล้อง สามารถทำการประเมินความเสี่ยงทางคลินิกมาช่วยจัดลำดับผู้ที่ควรส่องกล้องลำไส้ใหญ่ โดย ใน FIT บวกที่มีความเสี่ยงทางคลินิกสูงด้วย ควรตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่เป็นกลุ่มแรกก่อน

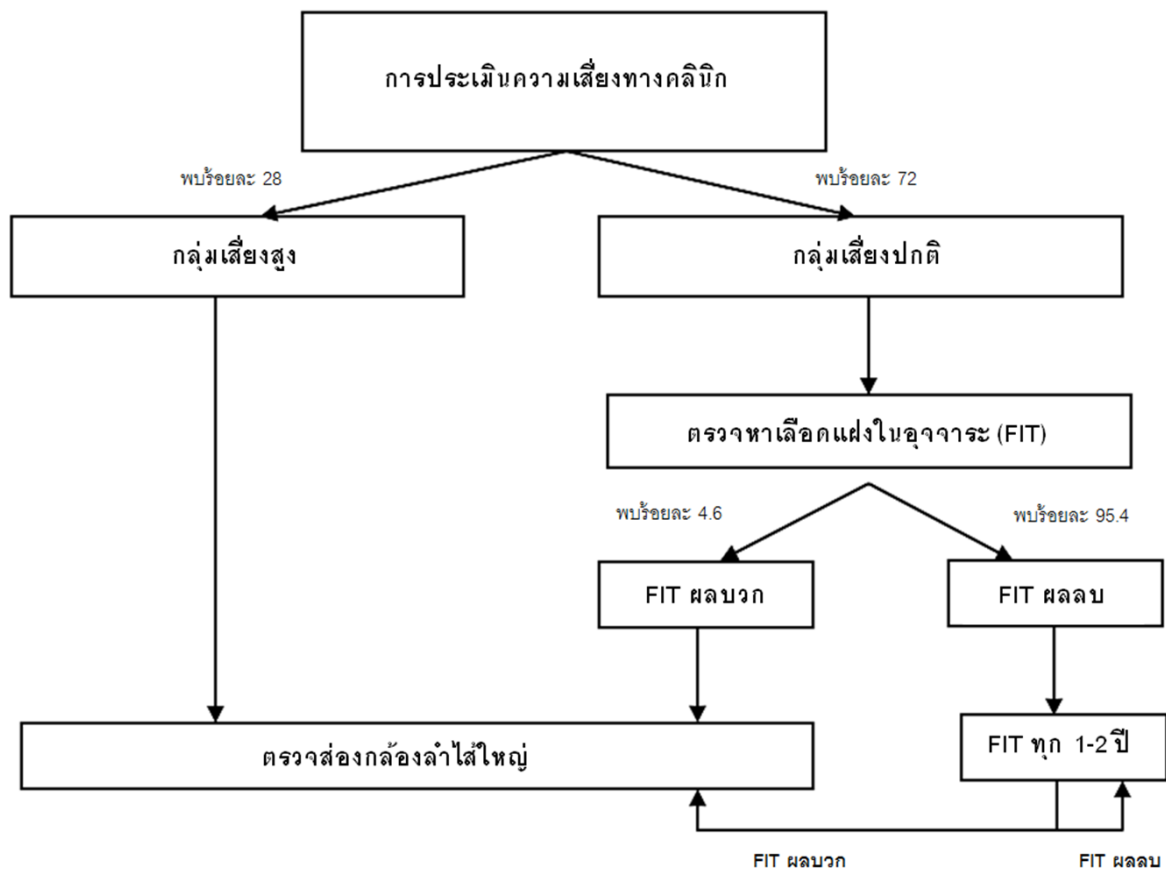
แผนภูมิที่ 3 FIT-based colonoscopy algorithm



แบบที่ 2 risk score and FIT-based colonoscopy

แบบจำลองที่ 2 การคัดกรองด้วยความเสี่ยงทางคลินิกก่อนเพื่อคัดเลือกร้อยละ 28 เข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เลย ขณะที่กลุ่มเสี่ยงปกติให้ตรวจ FIT เพื่อคัดกรองผู้ที่มีผลบวกเข้ารับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่จากแบบจำลองที่ 2 นี้ จะสามารถเพิ่มความไวต่อการตรวจพบ advanced neoplasia และมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นร้อยละ 51.8 และ 93.8 ตามลำดับ ขั้นตอนนี้ช่วยลดจำนวนคนที่ต้องมาส่องกล้องเพื่อวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ถึงร้อยละ 66 เพื่อวินิจฉัย advanced neoplasia ได้ถึงร้อยละ 39 (ตารางที่ 16) อย่างไรก็ตาม แบบที่ 2 นี้ยังจำนวนการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพิ่มขึ้นจาก FIT-based colonoscopy แสดงดังตารางที่ 17

แผนภูมิที่ 4 risk score and FIT-based colonoscopy algorithm



ตารางที่ 16 performance ของ risk score และ FIT ต่อการตรวจคัดกรองฯและปริมาณการส่องกล้อง

	FIT ลบใน average risk	High risk หรือ FIT บวก ใน average risk	Sensitivity (95% CI)	Reduction of number needed to colonoscopy * (NNC) (%)
จำนวนอาสาสมัคร	1,152	454		
Advanced neoplasia	69	74	51.8 (43.3 – 60.2)	39.0 (30.0 – 48.8)
Colorectal cancer	1	15	93.8 (69.8 – 99.8)	66.3 (56.6 – 74.8)

* Reduction of NNC = $\frac{(\text{NNC by primary screening colonoscopy} - \text{NNC by APCS score and FIT})}{\text{NNC by primary screening colonoscopy}}$

ตารางที่ 17 เปรียบเทียบ performance FIT-based colonoscopy และ risk score and FIT-based colonoscopy

	High risk or FIT positive in average risk		FIT positive	
	Advanced neoplasia	Colorectal cancer	Advanced neoplasia	Colorectal cancer
Sensitivity (95% CI)	51.8 (43.3 – 60.2)	93.8 (69.8 – 99.8)	18.2 (12.2 – 25.5)	81.3 (54.4 – 96.0)
Specificity (95% CI)	70.4 (68.0 – 72.7)	69.1 (66.7 – 71.3)	96.2 (95.1 – 97.1)	95.7 (94.5 – 96.6)
PPV (95% CI)	14.6 (12.5 – 16.9)	3.0 (2.6 – 3.4)	31.7 (23.2 – 41.7)	15.9 (11.9 – 20.8)

NPV (95% CI)	93.7 (92.6 – 94.7)	99.9 (99.4 – 100)	92.3 (91.8 – 92.9)	99.8 (99.5 – 99.9)
Number needed to screen (n)	21.7	107	61.2	123.5
Number needed to colonoscopy (n)	6.85	33.8	3.2	6.3

เอกสารอ้างอิง

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr 2005;55(2):74-108.
2. Khuhaprema T, Srivatanakul P. Colon and rectum cancer in Thailand: an overview. *Jpn J Clin Oncol.* Apr 2008;38(4):237-243.
3. Thanapirom K, Treeprasertsuk S, Rerknimitr R. Awareness of colorectal cancer screening in primary care physicians. *J Med Assoc Thai.* Jul 2012;95(7):859-865.
4. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* May 13 1993;328(19):1365-1371.
5. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet.* Nov 30 1996;348(9040):1467-1471.
6. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet.* Nov 30 1996;348(9040):1472-1477.
7. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology.* May 2008;134(5):1570-1595.
8. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol.* Oct 2008;103(10):2550-2561.
9. Sung JJ, Lau JY, Young GP, et al. Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. *Gut.* Aug 2008;57(8):1166-1176.

10. Institute of Population and Social Research Mahidol University. Population of Thailand BE 2559. Available at; August 12, 2016. Accessed August 12, 2014.
11. The Gastroenterological Association of Thailand. Member of The Gastroenterological Association of Thailand (GAT). Available at; August 12, 2016.
12. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. Dec 1975;36(6):2251-2270.
13. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. Nov 2007;56(11):1585-1589.
14. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. Dec 30 1993;329(27):1977-1981.
15. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. Feb 23 2012;366(8):697-706.
16. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol*. Mar 2009;104(3):739-750.
17. Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut*. Sep 2011;60(9):1236-1241.
18. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD001216.
19. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. Sep 19 2013;369(12):1106-1114.

20. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med.* Feb 03 2009;150(3):162-169.
21. Haug U, Hundt S, Brenner H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol.* Mar 2010;105(3):682-690.
22. Byeon JS, Yang SK, Kim TI, et al. Colorectal neoplasm in asymptomatic Asians: a prospective multinational multicenter colonoscopy survey. *Gastrointest Endosc.* Jun 2007;65(7):1015-1022.
23. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* Feb 23 2012;366(8):687-696.
24. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med.* Jun 15 2000;342(24):1766-1772.
25. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med.* Apr 19 2005;142(8):635-650.
26. Dominic OG, McGarrity T, Dignan M, Lengerich EJ. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol.* Oct 2009;104(10):2626-2627; author reply 2628-2629.
27. Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, et al. Effect of faecal occult blood testing on colorectal mortality: results of a population-based case-control study in the district of Florence, Italy. *International journal of cancer.* Oct 09 1997;73(2):208-210.
28. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* Nov 30 2000;343(22):1603-1607.
29. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc.* Jan 2017;85(1):2-21 e23.

30. Halloran SP, Launoy G, Zappa M, International Agency for Research on C. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Faecal occult blood testing. *Endoscopy*. Sep 2012;44 Suppl 3:SE65-87.
31. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. Feb 04 2014;160(3):171.
32. Sohn DK, Jeong SY, Choi HS, et al. Single immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. Feb 2005;37(1):20-23.
33. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*. Aug 2005;129(2):422-428.
34. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol*. Oct 2012;107(10):1570-1578.
35. Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut*. Sep 2011;60(9):1236-1241.
36. Chiu HM, Ching JY, Wu KC, et al. A Risk-Scoring System Combined With a Fecal Immunochemical Test Is Effective in Screening High-Risk Subjects for Early Colonoscopy to Detect Advanced Colorectal Neoplasms. *Gastroenterology*. Mar 2016;150(3):617-625 e613.
37. Aniwat S, Rerknimitr R, Kongkam P, et al. A combination of clinical risk stratification and fecal immunochemical test results to prioritize colonoscopy screening in asymptomatic participants. *Gastrointest Endosc*. Mar 2015;81(3):719-727.

38. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *British journal of cancer*. Jan 27 2009;100(2):259-265.
39. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Sep 2014;109(9):1375-1389.

ภาคผนวก

ผลผลิตตามเป้าหมาย

ตารางที่ 18 ผลผลิตตามเป้าหมาย

ประเภทผลงาน (ดูรายละเอียดในเอกสารแนบท้าย)	ชื่อผลงาน	จำนวนนับ
		ปีที่ 2
1. การเสนอผลงานในการประชุมนานาชาติ	The optimum cut-off level of fecal immunochemical test for colorectal cancer screening in limited colonoscopy resource country: a multi-center study from Thailand งานประชุมวิชาการ Digestive Diseases Weeks 2016 ที่ USA	1
	The differences in adenoma detection rates and the numbers of adenomas per colonoscopy in FIT-based colonoscopy vs. primary screening colonoscopy: A multi-center study in Thailand งานประชุมวิชาการ Digestive Diseases Weeks 2016 ที่ USA	1
	Combination fecal immunochemical test and clinical risk scores to prioritize screening colonoscopy: A multicenter study in Thailand งานประชุมวิชาการ United European Gastroenterology Week 2016 ที่ Vienna	1

2.บทความในวารสารวิชาการ	The secondary quality indicator to improve prediction of adenoma miss rate apart from adenoma detection rate (American Journal Gastroenterology. 2016 May; 111(5):723-9. PMID: 26809333)	1
	The Optimal Cut-Off Level of The Fecal Immunochemical Test For Colorectal Cancer Screening in a Country with Limited Colonoscopy Resources: A Multi-Center Study from Thailand (Asian Pac J Cancer Prev. 2017 Feb 1;18(2):405-412)	1
	Impact of Fecal Hb Levels on Advanced Neoplasia Detection and the Diagnostic Miss Rate For Colorectal Cancer Screening in High-Risk vs. Average-Risk Subjects: a Multi-Center Study. (Clin Transl Gastroenterol. 2017 Aug 10;8(8):e113. doi: 10.1038/ctg.2017.40)	1
3.ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	แนวทางการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่	1
รวม		7

ภาพที่ 12 การนำเสนอผลงานวิจัยระดับนานาชาติ (Digestive Disease Week 2016) ที่ USA เรื่อง The optimum cut-off level of fecal immunochemical test for colorectal cancer screening in limited colonoscopy resource country: a multi-center study from Thailand



The optimum cut-off level of fecal immunochemical test for colorectal cancer screening in limited colonoscopy resource country: a multi-center study from Thailand

Aniwan S¹, Ratanachu-ek T², Pongprasobchai S³, Limsrivilai J³, Pisessongsa P⁴, Sangchan A⁵, Sottisuporn J⁶, Kullavanijaya P¹, Rerknimitr R¹

1. Chulalongkorn university, Bangkok, Thailand. 2. Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand. 3. Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand.
4. Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand. 5. Srinagarind hospital, Khonkean, Thailand. 6. Prince of Songkla University, Songkla, Thailand



1. INTRODUCTION

- Stool-based colonoscopy with fecal immunochemical test (FIT) is widely used for colorectal cancer screening.
- Apart from cancer miss rate, failure to detect advanced adenomas (AA) can determine the faultiness of this strategy.
- Hypothetically the high cutoff level should reduce colonoscopy workload but there is a risk of increased AA miss rate.

4. RESULTS

- 1,054 participants underwent FIT and complete colonoscopy.
- Baseline characteristics was shown in Table 1.

Age (yrs ± SD)	59 ± 12 years
Female gender (%)	62%
Smoking (n, %)	89 (9%)
Family history of colorectal cancer	179 (17%)
good to excellent bowel preparation by Anchoch scale (%)	780 (75%)
Mean withdrawal time (minutes ± SD)	10.8 ± 7.1 minutes
Overall detection rate	
Adenoma	400 (38%)
Advanced adenoma	109 (10%)
Cancer	1 (0.1%)

- Of 109 (10%) participants with AA, the sensitivity ranged from 10% to 45% and the specificity ranged from 61% to 96.6%.
- The diagnosis performance of FIT at different cut-off levels for the detection of advanced adenomas was shown in Table 2.

5. CONCLUSION

- The high FIT cut-off level decreases colonoscopy workload while maintains acceptable AA miss rate and NPV that comparable to the low cut-off level.
- In a country with limited colonoscopy resource, using the FIT cut-off level at 200 ng/mL may be optimum.
- However, a cost-effectiveness analysis of this strategy in population-based study is warranted.

2. AIM

- To elaborate the optimum FIT cut-off level in stool-based colonoscopy

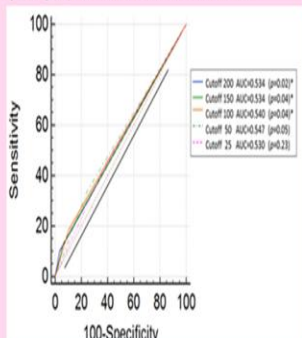
3. METHODS

- We conducted a cross-sectional multi-center study at 6 university hospitals in Thailand.
- From 3/2014 to 9/2015, asymptomatic participants (age 50-75 yrs) were recruited.
- All participants were tested with one-time quantitative FIT (OC-SENSOR DIANA, Eiken Chemical Co, Ltd., Tokyo, Japan), and subsequently underwent a colonoscopy.
- Stool sample was collected within 3 days prior to colonoscopy.
- Endoscopists were blinded to FIT results and medical technologists were blinded to colonoscopy results.
- Adenoma with high-grade dysplasia, villous adenoma (at least 25% villous), and polyp sizes larger than 10 mm were classified as advanced adenomas (AA).
- Diagnostic performances and numbers needed to colonoscope (NNC) with the use of FIT at different cut-off levels (25, 50, 100, 150, and 200 ng/mL) were assessed.

	FIT cut-off level				
	25 ng/mL	50 ng/mL	100 ng/mL	150 ng/mL	200 ng/mL
FIT positive rate (%)	40	26	11	7	4
Sensitivity (%) (95%CI)	45.0 (35.4-54.6)	33.9 (25.2-43.6)	18.4 (11.6-26.9)	12.8 (7.2-20.6)	10.1 (5.2-17.3)
Specificity (%) (95%CI)	61.1 (57.9-64.3)	75.5 (72.6-78.2)	89.7 (87.6-91.6)	93.9 (92.1-95.3)	96.6 (95.3-97.7)
Positive predictive value (%) (95%CI)	11.8 (8.8-15.2)	13.8 (9.9-18.5)	17.1 (10.8-25.2)	19.4 (11.1-30.5)	25.6 (13.5-41.2)
Negative predictive value (%) (95%CI)	90.6 (88.0-92.7)	90.8 (88.6-92.8)	90.5 (88.4-92.3)	90.3 (88.3-92.1)	90.3 (88.3-92.1)
Positive likelihood ratio (95%CI)	1.2 (0.9-1.4)	1.4 (1.0-1.8)	1.8 (1.2-2.8)	2.1 (1.2-3.6)	3.0 (1.6-5.7)
Negative likelihood ratio (95%CI)	0.9 (0.8-1.1)	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.9-1.0)	0.9 (0.9-1.0)
False negative (n)	60	72	89	95	98
Number needed to colonoscopy (n)	8.5	7.2	5.9	5.1	3.9

- While increasing the cut-off levels, the negative predictive values (NPV) were similar (90%) but the positive predictive values increased from 11.8 to 25.6
- At the cut-off level of 25 ng/mL, 60 participants were classified as false negative whereas additional 38 false negatives cases were found at the cut-off level of 200 ng/mL. However the NNC reduced from 8.5 to 3.9.

Figure 1. Diagnosis performance of FIT for detection of advanced adenoma



ภาพที่ 13 การนำเสนอผลงานระดับนานาชาติ (Digestive Diseases Weeks 2016) ที่ USA เรื่อง The differences in adenoma detection rates and the numbers of adenomas per colonoscopy in FIT-based colonoscopy vs. primary screening colonoscopy: A multi-center study in Thailand



ภาพที่ 14 การนำเสนอผลงานระดับนานาชาติ (United European Gastroenterology Week 2016) ที่ Vienna เรื่อง Combination fecal immunochemical test and clinical risk scores to prioritize screening colonoscopy: A multicenter study in Thailand



Combination fecal immunochemical test and clinical risk scores to prioritize screening colonoscopy: A multicenter study in Thailand

Riditid W¹, Vinyautsahakul V¹, Angsuwatcharakon P¹, Aniwat S¹, Ratanachu-ek T², Pongprasobchai S³, Limsriklai J⁴, Pisessongsa P⁴, Sangchan A⁵, Sottisupom J⁶, Kullavanijaya P¹, Rerknimitr R¹

1. Chulalongkorn university, Bangkok, Thailand. 2. Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand. 3. Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. 4. Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand. 5. Srinagarind hospital, Khonkean, Thailand. 6. Prince of Songkla University, Songkla, Thailand




Background and Objective

- Fecal immunochemical test (FIT) is the preferred strategy for colorectal cancer screening.
- In limited-resource countries, there are few well-trained endoscopists, which is incomparable with the screening colonoscopy volume.
- The Asia-Pacific Colorectal Screening system (APCS) score based on simple clinical risk factors has been developed and validated. (Table1)

Risk Factor	Criteria	Points
Age	<50	0
	50-70	2
	>70	3
Gender	Female	0
	Male	1
Family history of colorectal cancer in a first-degree relative	Absent	0
	Present	2
Smoking	Never	0
	Current or past	1

- Score 4-7 is defined as high risk.
- FIT and APCS have been individually shown to predict the risk of colorectal neoplasm.

We aimed to determine the value of the combination of FIT and APCS score in stratifying asymptomatic subjects for screening colonoscopy

Results

- A total of 1,120 subjects were enrolled. Baseline characteristics are shown in Table 2.
- Regarding APCS score, 338 (30%) and 782 (70%) subjects were classified as high risk, non-high risk respectively. Advanced ADR was significantly higher in high risk subjects than in non-high risk subjects (10.4% vs. 6.5%, $p < 0.05$)
- There were 78 (7%) subjects with positive FIT. Subjects with positive FIT had a significantly high advanced ADR compared to subjects with negative FIT (23% vs. 6.5%, $p < 0.001$).

Characteristics	n(%)
Age (yrs, mean±SD)	60.5±7.1
Female (%)	687 (62%)
Smoking (%)	122 (11%)
History of first-degree relative CRC (%)	201 (18%)
Adenoma (%)	409 (37%)
Advanced adenoma (%)	96 (9%)
Colorectal cancer (%)	7 (0.6%)

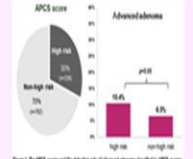


Figure 1. The APCS score and the detection rate of advanced adenoma classified by APCS score

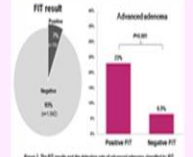


Figure 2. The FIT result and the detection rate of advanced adenoma classified by FIT

Materials & Methods

- We conducted a multicenter study from 8 university hospitals in Thailand between October 2013 and February 2016.
- Asymptomatic subjects with aged 50-75 years, who participated in a health promotion program, were recruited.
- All subjects were evaluated for APCS score. FIT was done within 3 days prior to colonoscopy.
- Quantitative FIT with cut-off hemoglobin of 100 ng/dl was referred as positive.
- Subjects were divided into 4 groups according to the FIT and APCS results;

group I = positive FIT with high risk

group II = positive FIT with non-high risk

group III = negative FIT with high risk

group IV = negative FIT with non-high risk
- All underwent colonoscopy and adenoma detection rates (ADRs), advanced ADRs, and cancer detection rates (CDRs) were compared among the 4 groups.
- The results of FIT and APCS score were blinded to the performing endoscopists.

Conclusions

- The use of a combination of clinical risk scores and FIT is helpful to prioritize screening colonoscopy. Participants with positive FIT with high-risk scores should be the first group.
 - However, a cost-effectiveness analysis is needed to evaluate the benefit of offering colonoscopy for the rest.

แบบฟอร์มเก็บข้อมูลโครงการวิจัย

CRC Study: Muti-center study		Study No -
Interview date / /255	☐ 1. Included ☐ 2. Excluded	
Hospital(Sites):		
☐ 1.Chula ☐ 2.Siriraj ☐ 3.Rajavithi ☐ 4.Chiangmai ☐ 5.Khon Kaen ☐ 6.Songkla		
Inclusion criteria	Exclusion criteria	
☐ 1.Males and females at age >18 years ☐ 2. Informed consent available ☐ 3.Asymptomatic (Bloating, mild dyspepsia or mild symptoms that are not suggestive of CRC can be recruited)	☐ 1.Prior history of colonic diseases that might increase the risk of colorectal cancer (including colorectal neoplasm, inflammatory bowel disease) ☐ 2.Examination of the colon (e.g. colonoscopy, barium enema or CT/MR of the colon) within 5 years ☐ 3.Severe premorbid illnesses that increase risk of colonoscopy, eg. cardiopulmonary insufficiency ☐ 4.History of colorectal surgery in the past ☐ 5.Subject has lower GI symptoms including lower GI bleeding, change in bowel habit, unexplained reason of anemia or weight loss. ☐ 6.Any contraindication for colonoscopy	
Sex : ☐ 1. Male ☐ 2. Female Age: Date of birth: / /		
Weight kg. Height cm BMI kg/m ²		
Co-morbidities		
☐ 0.None ☐ 1.Hypertension ☐ 2.DM ☐ 3.IHD / Heart Disease ☐ 4.Chronic kidney disease ☐ 5.Stroke ☐ 6.Cirrhosis ☐ 7.Dyslipidemia ☐ 8.Other : _____		
Cancer History		
☐ 1. Yes ☐ 1.Colorectal ☐ 2.Ovarian ☐ 3.Breast ☐ 4.Prostate ☐ 5.Other : _____ ☐ 2. No		
Smoking every day ☐ 1. Yes if yes ☐ 1.1 current ☐ 1.2 past ☐ 2. No.		
Alcohol every day ☐ 1. Yes ☐ 2. No.		
Use NSAID/Aspirin every day ☐ 1. Yes ☐ 2. No.		
Hemorrhoidal history (old or current):		
☐ 1. Yes if yes ☐ 1.1 has bleeding ☐ 1.2 never bleed ☐ 2. No.		
CRC Study: Muti-center study ver1.4 date 7/11/2013		

CRC Study: Multi-center study		Study No	-
First Degree Relative has CRC history		☐ 1. Yes if yes	☐ 1. Father ☐ 2. Mother ☐ 3. Sister ☐ 4. Brother ☐ 5. Child ☐ 2. No

Risk factor	Criteria	Point	
Age	50 - 69	☐ 2	Risk Score: ☐ 1. Low Risk (0-1 points) ☐ 2. Moderate Risk (2-3 points) ☐ 3. High Risk (4-7 points)
	≥70	☐ 3	
Gender	Male	☐ 1	
CRC 1 st degree FH	Present	☐ 2	
Smoking	Current / Past	☐ 1	

Stool Sample

Date of collection //255

Manual FOB test (1st): ☐ 1. Positive ☐ 2. Negative ☐ 3. Invalid

If invalid, retest (before colonoscopy): ☐ 1. Positive ☐ 2. Negative ☐ 3. Invalid

Manual Eiken test (1st): ☐ 1. Positive ☐ 2. Negative ☐ 3. Invalid

If invalid, retest (before colonoscopy): ☐ 1. Positive ☐ 2. Negative ☐ 3. Invalid

Quantitative test (1st): . ng/ml

If invalid, retest (before colonoscopy): . ng/ml

Colonoscopy date //255 **Time** ☐ 1. Morning ☐ 2. Afternoon

Caecal intubation Time min sec

Withdrawal time min sec

Complete Colonoscopy

☐ 1. Yes

☐ 2. No if No ☐ 1. Obstructive tumour ☐ 2. poor bowel prep ☐ 3. looping ☐ 4. Intolerance

☐ 5 other _____

Bowel Prep: ☐ 1. **Poor** (large amount of fecal residue precluding a complete exam)

☐ 2. **Fair** (Enough feces or dark fluid present to prevent a reliable exam)

☐ 3. **Good** (Small amount of feces or dark fluid not interfering with the exam)

☐ 4. **Excellent** (no more than small bits of adherent feces)

Immediate colonoscopy Complications:

☐ 1 None. ☐ 2. Hypotension (BP<90mmHg) during colonoscopy

☐ 3. Hypoxia (SaO2<90) during colonoscopy ☐ 4. Other.....

CRC Study: Multi-center study ver1.4 date 7/11/2013
2

CRC Study: Multi-center study		Study No - 		
Final diagnosis (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ) ☐ 1. Normal ☐ 2. CA ☐ 3. POLYP ☐ 4. DIVERTICULUM ☐ 5. ANGIODYSPLASIA ☐ 6. COLITIS ☐ 7. HAEMORRHOID ☐ 8. Other _____				
Follow up date / /255 ☐ . Not Follow Up Have a colonoscopy Complications within 14 day after colonoscopy ☐ 1 None. ☐ 2. Post-polypectomy bleeding (PRB) ☐ 3. Post-colonoscopy colon surgery ☐ 4. Post-colonoscopy Mortality ☐ 5. Other serious adverse events specify _____				
HISTOLOGY REPORT Polyps? ☐ 1. Yes ☐ 2. No (Use different specimen bottles for polyps in each category) Polyp (in severity order) e.g. P1: the most severe polyp, P2: the 2 nd most severe polyp and so on.				
P1	P2	P3	P4	P5
Location 	Location 	Location 	Location 	Location
Morphology 	Morphology 	Morphology 	Morphology 	Morphology
Size . mm	Size . mm	Size . mm	Size . mm	Size . mm
Path 	Path 	Path 	Path 	Path
Type 	Type 	Type 	Type 	Type
Dysplasia 	Dysplasia 	Dysplasia 	Dysplasia 	Dysplasia
P6	P7	P8	P9	P10
Location 	Location 	Location 	Location 	Location
Morphology 	Morphology 	Morphology 	Morphology 	Morphology
Size . mm	Size . mm	Size . mm	Size . mm	Size . mm
Path 	Path 	Path 	Path 	Path
Type 	Type 	Type 	Type 	Type
Dysplasia 	Dysplasia 	Dysplasia 	Dysplasia 	Dysplasia
Invasive Cancers: ☐ 1. Yes ☐ 2. No		Synchronous tumour: ☐ 1. Yes ☐ 2. No		
No. of polyp : 		No. of Adenoma : 		No. of Hyperplastic Polyp:
No. of Advanced CR neoplasm : (CA, villous adenoma, high grade dysplasia, polyp size ≥ 10 mm)				
Recorder - 		date / /255 		
Investigator - 		date / /255 		
Location: 1 = Caecum 2 = Ascending Colon 3 = Hepatic Flexure 4 = Transverse colon 5 = Splenic Flexure 6 = Descending colon 7 = Sigmoid 8 = Rectum	Morphology 1 = Polypoid 2 = Sessile 3 = Flat 4 = Depressed	Pathology 0 = no significant (e.g.mucosa) 1 = adenoma 2 = hyperplastic polyp 3 = inflammatory 4 = indetermined	Type 1 = serrated 2 = tubular 3 = tubulovillous 4 = villous	Dysplasia 1 = Low 2 = High
CRC Study: Multi-center study ver1.4 date 7/11/2013 3				

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ Asia-Pacific Colorectal Cancer Risk Score และ การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (Fecal Immunochemical Test) เพื่อวินิจฉัย advanced colorectal neoplasm ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทย

ผู้สนับสนุนการวิจัย สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ แพทย์หญิงสตีมีย์ อนิวรรณ
ที่อยู่ 1873 ถนน พระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กทม. 10330
เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4356, 081-558-9455

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ศาสตราจารย์นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร
ที่อยู่ 1873 ถนน พระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กทม. 10330
เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4356

ชื่อ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ สมบัติ ตริประเสริฐสุข
ที่อยู่ 1873 ถนน พระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กทม. 10330
เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4356

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นท่านมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่งสมควรได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่จะช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ โดยแนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประชากรทั่วไปที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป หรือจัดเป็นผู้ที่มีความเสี่ยง โดยปัจจุบันมีวิธีการตรวจคัดกรองที่มีประสิทธิภาพ ได้แก่ การตรวจด้วยวิธีการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ แต่เนื่องจากการตรวจนี้ต้องอาศัย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร และโรงพยาบาลที่มีอุปกรณ์ส่องกล้อง ซึ่งประชากรที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปในประเทศไทย ไม่สามารถเข้าถึงการตรวจวิธีนี้ได้ทุกราย อย่างไรก็ตาม มีวิธีการตรวจคัดกรองโดยวิธีอื่น เช่น ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก (Asia-Pacific Colorectal Screening score; APCS score) ช่วยจำแนกผู้ที่มีความเสี่ยงสูง หรือ วิธีการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (Fecal immunochemical test; FIT) มาใช้เพื่อคัดกรองก่อนส่องกล้องลำไส้ใหญ่ต่อไป ซึ่งจัดว่ามีประโยชน์สำหรับประเทศที่มีทรัพยากรทางสาธารณสุขจำกัด ดังเช่นประเทศไทย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เปรียบเทียบวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยวิธีการประเมินความเสี่ยงทางคลินิก กับ การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระต่อการตรวจพบเนื้องอกลำไส้ ซึ่งได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ และติ่งเนื้อในผู้ที่มีความเสี่ยงในประเทศไทย จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คือ 300 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอซักประวัติและตรวจร่างกายคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อรับคำแนะนำในการเตรียมลำไส้ วิธีเก็บอุจจาระและนัดหมายวันส่องกล้อง ก่อนวันตรวจไม่เกิน 3 วันให้เก็บอุจจาระใส่ในหลอดเก็บอุจจาระ ณ วันตรวจส่องกล้องให้นำอุจจาระมาส่งตรวจ และทำการซักประวัติเพื่อประเมินผล และตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคทางเดินอาหาร หากพบติ่งเนื้อจะตัดออก หรือพบเนื้องอกจะตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิ โดยแพทย์จะไม่ทราบถึงผลตรวจการอุจจาระและผลการประเมิน โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือวันที่มาส่งกล้องจนทำการส่องกล้องเสร็จและมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 1 ครั้ง

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับการส่องกล้องทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ อาจมีภาวะแทรกซ้อนได้โดยเฉลี่ยร้อยละ 0.3 จาก การที่ลำไส้ทะลุ การมีภาวะเลือดออกตามหลังจากการตัดติ่งเนื้อ รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือด หรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ทุกราย ซึ่งเป็นการตรวจคัดกรองที่เป็นมาตรฐานและสามารถตัดติ่งเนื้อมาตรวจได้ในคราวเดียว ซึ่งหากพบและตัดติ่งเนื้อออกจะลดโอกาสการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมี

สุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะดั่งดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านที่มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการตรวจคัดกรองมะเร็ง เนื่องจากมีแนวทางการตรวจคัดกรองด้วยวิธีอื่น ๆ หลายแบบ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการตรวจคัดกรองวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้อาหารอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งนัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พ.ญ. สติมย์ อนิวรรณ 081-558-9455 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

เนื่องจากท่านมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ และความจำเป็นต้องได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามข้อบ่งชี้ ดังนั้นค่าตรวจหาเม็ดเลือดแดงในอุจจาระ ค่าส่องกล้องลำไส้ใหญ่ การตัดติ่งเนื้อ และการส่งตรวจทางพยาธิ ซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายตามขั้นตอนการตรวจคัดกรองมะเร็งตามมาตรฐานปกติ ให้ท่านเบิกจ่ายตามสิทธิการรักษาที่ท่านมี ท่านผู้วิจัยจะช่วยอำนวยความสะดวกระยะเวลาในการรอตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ให้

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ โดยส่งไปที่ 1873 หน่วยทางเดินอาหาร รพ.จุฬาลงกรณ์ ถนน พระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กทม. 10330 หากท่านขอ

ยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพล บังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ Asia-Pacific Colorectal Cancer Risk Score และ การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (Fecal Immunochemical Test) เพื่อวินิจฉัย advanced colorectal neoplasm ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทยวันให้คำยินยอม

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่อยู่.....

.....ได้อ่านรายละเอียด

จากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้นิยามตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่
อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมใน
โครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความ
เต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....