

[illegible]

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ
ภายใต้แผนงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ



รายงานวิจัย

เรื่อง ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในคนไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

ผู้วิจัย

รศ.ดร.สุพรรณิ พรหมเทศ

หัวหน้าโครงการ

ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นายสุพจน์ คำสะอาด

ผู้ร่วมโครงการ

หน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผศ.นพ. ภัทรวุฒิ วัฒนศัพท์

ผู้ร่วมโครงการ

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.นพ.สุรพล เวียงนนท์

ผู้ร่วมโครงการ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นางสาวกฤติกา สุวรรณรุ่งเรือง

ผู้ร่วมโครงการ

หน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นายกิริติ ภูมิผักแว่น

ผู้ร่วมโครงการ

สาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏเลย

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ
ภายใต้แผนงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ

บทคัดย่อ

ชื่อเรื่อง: ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในคนไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

ผู้วิจัย: รศ.ดร.สุพรรณิ พรหมเทศ นายสุพจน์ คำสะอาด ผศ.นพ. ภัทรวุฒิ วัฒนศัพท์
รศ.นพ.สุรพล เวียงนนท์ นางสาวกฤติกา สุวรรณรุ่งเรือง นายกิริติ ภูมิผักแว่น

พ.ศ.: 2553

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งนับว่าเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญยิ่งของคนไทย อุบัติการณ์ในภาพรวมของประเทศยังคงสูง มะเร็งบางชนิดมีแนวโน้มสูงขึ้น งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งที่พบบ่อย ได้แก่ มะเร็งท่อน้ำดีตับ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งช่องปาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยศึกษาแบบการศึกษาระยะยาวแบบไปข้างหน้า ที่จังหวัดขอนแก่น ซึ่งรวบรวมข้อมูล ระหว่าง ปี พ.ศ. 2533- 2544 ทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Nested case-control study โดยดำเนินการ ระหว่าง มีนาคม พ.ศ. 2551 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2553 ทำการยืนยัน Case โดยการเชื่อมโยงกับฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งชุมชนจังหวัดขอนแก่น พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ 245 ราย มะเร็งปากมดลูก 61 ราย มะเร็งเต้านม 10 ราย มะเร็งลำไส้ใหญ่ 22 ราย มะเร็งปอด 26 ราย มะเร็งช่องปาก 11 ราย มะเร็งกระเพาะอาหาร 8 มะเร็งรวมทุกชนิด 297 ราย มีผู้ที่เข้าข่ายเป็นกลุ่มควบคุมคือไม่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง และยังมีชีวิตอยู่ในขณะทำการวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 17,449 ราย เป็นชาย 5,201 ราย หญิง 12,248 ราย

ผลการศึกษา จากการวิเคราะห์ที่ละปัจจัยและพหุลอจิสติก ดังนี้

มะเร็งท่อน้ำดีตับ เมื่อคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นและการหาสมการ ในการทำนาย โดยวิธีการถดถอยพหุลอจิสติกแบบเงื่อนไขพบว่า มี 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีตับ และเป็นปัจจัยสำคัญในการทำนายการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี คือ ดัชนีมวลกาย เพศ อายุ และผลการตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิใบไม้ตับ กล่าวคือ ดัชนีมวลกายลดลง 1 กิโลกรัมต่อเมตร² จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงเป็น 1.05 ($1/OR = 1/0.95 = 1.05$) เท่า (95%CI=1.11-1.01) และเพศชายมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงเป็น 2.45 เท่าของเพศหญิง (95% CI=1.74-3.45) เมื่ออายุเพิ่มขึ้น 1 ปี จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงเป็น 1.11 เท่า (95% CI=1.08-1.11) ผู้ที่มีผลการตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิใบไม้ตับจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงเป็น 1.64 เท่าของผู้ที่มีผลการตรวจอุจจาระไม่พบไข่พยาธิใบไม้ตับ (95% CI=1.16-2.34)

เมื่อพิจารณาความสามารถในการทำนายของสมการนี้จากพื้นที่ใต้โค้ง อาร์ โอ ซี (Area under ROC curve; AUC) พบว่า สามารถทำนายการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีได้ในระดับปานกลาง คือ ทำนายได้ร้อยละ 68.70 %

มะเร็งปากมดลูก เมื่อคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นและการหาสมการในการทำนายโดยวิธีการถดถอยพหุโลจิสติกแบบเงื่อนไขพบว่า มี 2 ปัจจัย ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก ได้แก่ ดัชนีมวลกายและอายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก กล่าวคือ ดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัมต่อเมตร² จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกสูงเป็น 1.09 เท่า (95% CI= 0.99 - 1.18) และเมื่อยิ่งอายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกต่ำลงจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกสูงเป็น 1.05 ($1/OR = 1/0.95 = 1.05$) เท่า (95% CI= 0.94 - 1.15)

เมื่อพิจารณาความสามารถในการทำนายของสมการนี้จากพื้นที่ใต้โค้ง อาร์ โอ ซี (Area under ROC curve; AUC) พบว่า สามารถทำนายการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ในระดับต่ำ คือ ทำนายได้ร้อยละ 54.93

มะเร็งปอด จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งปอดได้แก่ เพศชาย (OR=9.89; 95% CI= 3.73-26.2) อายุ โดยเมื่ออายุมากขึ้นยิ่งมีความเสี่ยงสูงขึ้น ($p<0.001$) การสูบบุหรี่ (OR=6.73; 95% CI=2.88-15.73) การดื่มสุรามีความสัมพันธ์เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งปอด ผู้ที่มีดัชนีมวลกาย 23.5 ขึ้นไปมีผลเชิงป้องกัน

มะเร็งลำไส้ใหญ่ จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้แก่ เพศชาย (OR=2.35; 95% CI=1.02-5.43) อายุ โดยอายุมากขึ้นยิ่งมีความเสี่ยงสูงขึ้น ($p<0.05$) การมีประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว (OR=2.66; 95% CI=1.13-6.27) การบริโภคอาหารมีความสัมพันธ์เชิงป้องกัน ดัชนีมวลกาย 23.5 ขึ้นไปมีผลเชิงป้องกัน

มะเร็งช่องปาก จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย พบว่า การเคี้ยวหมากเป็นปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งช่องปาก (OR=8.88; 95% CI=1.48-53.2) อายุ 60 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงสูงขึ้น เพศชายเป็นน้อยกว่าเพศหญิง ดัชนีมวลกาย 23.5 ขึ้นไปมีผลเชิงป้องกัน

มะเร็งเต้านม จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย พบว่าดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งเต้านม คือ ผู้มีดัชนีมวลกาย 23.5 ขึ้นไป มีความเสี่ยงมากขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=1.87; 95% CI=0.36-9.67) อายุมากขึ้นมีความเสี่ยงสูงขึ้น

มะเร็งกระเพาะอาหาร จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย พบว่า เพศชายมีโอกาเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากกว่าเพศหญิง (OR=1.41; 95% CI=0.34-5.91) อายุ เมื่อมีอายุมากขึ้นยิ่งมีความเสี่ยงสูงขึ้น ($p<0.05$) ดัชนีมวลกาย 23.5 ขึ้นไปมีผลเชิงป้องกัน

จากการศึกษาในครั้งนี้ พบปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็ง เช่น การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ การประเณินภาวะโภชนาการทางกายภาพ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การบริโภคอาหาร ซึ่งสามารถนำมาเป็นแนวทางในการควบคุม ป้องกันโรคมะเร็งในคนไทยได้

Abstract

Title: Risk factors for cancers: a cohort study in Khon Kaen, Northeast Thailand

Authors: Supanee Promthet, Supot Kamsa-ard, Patravoot Vatanasapt
Surapon Wiangnon, Krittika Suwanrungruang, Kirati Poomphakwaen

Year: 2010

Abstract

Cancer is a major public health problem for Thai people. The incidence of cancer is still high and increasing in some cancer sites. This research aimed to study risk factors for the most common cancers i.e. cholangiocarcinoma, cervix uteri, breast, colorectum, lung, oralcavity, and stomach cancer. This study was a cohort study, using data from the Khon Kaen cohort study which established and recruited the cohort group during 1990-2001. The analysis was performed as a nested case-control study design during March, 2008 to May 2010. Cohort data was linked with the Khon Kaen cancer registry to identify cancer cases. There were 245 cholangiocarcinoma, 61 cervix uteri, 10 breast cancer, 22 colorectal cancer, 26 lung cancer, 11 oral cancer and 8 stomach cancer, 297 all sites of cancers. Those who were free from cancer and still alive until November 2009 were selected as controls; 17,449 (5,201 males, 12,248 females).

Results from univariate and multivariate analyses were:

Cholangiocarcinoma

From the multiple conditional logistic regression and prediction model, there were 4 factors associated with cholangiocarcinoma i.e. body mass index (BMI), sex, age, and OV eggs in stools. That is the decreasing of each 1 kg./m.² the risk of cholangiocarcinoma is 1.05 ($1/OR = 1/0.95 = 1.05$) (95%CI= 1.11-1.01), male is at higher risk than female (OR= 2.45; (95% CI=1.74-3.45), the increasing of each year of age, the risk is 1.11 (95% CI= 1.08-1.11), those who had OV eggs in stool were at higher risk of cholangiocarcinoma (OR=1.64; 95% CI=1.16-2.34). Considering the accuracy of prediction model of area under ROC curve; AUC is 68.70 %.

Cervix uteri cancer

From the multiple conditional logistic regression and prediction model, there were 2 factors associated with cervix cancer i.e. body mass index (BMI) and age at first sexual intercourse. That is the increasing of each 1 kg./m.² the risk of cervix cancer is 1.09 (95% CI= 0.99 - 1.18), each year of younger age at first sexual intercourse, the risk of cervix cancer is 1.05

($1/OR = 1/0.95 = 1.05$) (95% CI = 0.94 - 1.15). Considering the accuracy of prediction model of area under ROC curve; AUC is 54.93%.

Lung cancer From the univariate analysis, risk factors for lung cancer were sex (male) (OR=9.89; 95% CI= 3.73-26.2), age (increasing age) ($p<0.001$), smoking (OR=6.73; 95% CI=2.88-15.73), and alcohol consumption. BMI 23.5 kg./m.² or more are at lower risk of lung cancer.

Colorectal cancer From the univariate analysis, risk factors for colorectal cancer were sex (male) (OR=2.35; 95% CI=1.02-5.43), age (increasing age) ($p<0.05$), the history of having cancer in the family (OR=2.66; 95% CI=1.13-6.27). Food consumption and BMI 23.5 kg./m.² or more are at lower risk of colorectal cancer.

Oral cavity cancer From the univariate analysis, risk factors for oral cavity cancer were betel nut chewing (OR=8.88; 95% CI=1.48-53.2), age 60 year-old or more and sex (male). Male were at lower risk of oral cavity cancer.

Breast cancer From the univariate analysis, risk factor for breast cancer was the increasing of BMI; BMI 23.5 kg./m.² or more compared to lower BMI (OR=1.87; 95% CI=0.36-9.67).

Stomach cancer From the univariate analysis, the factors associated with the risk of stomach cancer were sex (male), (OR=1.41; 95% CI=0.34-5.91), and the increasing age ($p<0.05$).

In conclusion; the findings in this study suggested that public health personnel should consider and take into account that OV infestation, BMI, smoking, alcohol consumption, food consumption for the cancer prevention and control programme.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยการสนับสนุนจาก สำนักงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ (Health Information System Development Office: HISO) และ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ ที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัย ภายใต้แผนงานพัฒนาระบบข้อมูลข่าวสารสุขภาพ ประจำปี พ.ศ. 2551 ผู้วิจัยขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณ เครือข่ายข้อมูลข่าวสารโรคมะเร็งไทย ที่สนับสนุนและส่งเสริมงานวิจัยนี้ จนสำเร็จลุล่วงได้ตามวัตถุประสงค์ คณะผู้วิจัยขอขอบคุณบุคลากรหน่วยมะเร็งทุกท่าน ที่ช่วยเหลือในการค้นหาเอกสารต่างๆ ที่ทำให้งานนี้สำเร็จลุล่วงได้

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์วันชัย วัฒนศัพท์ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประสิทธิ์ เฟื่องสา Dr.Donal Maxwell Parkin, Dr.Paola Pisani ตลอดจนคณาจารย์ทุกท่านที่ไม่ได้เอ่ยนาม ตลอดจนแหล่งทุนต่างๆ เช่น Buddhist Aid Cancer of Japan, The Association for International Research Scotland, UK (Grant number 98-55), Bill and Milinda Gates Foundation, through the Alliance of Cervical Cancer Prevention (ACCP) ที่มีส่วนร่วมริเริ่ม และสนับสนุนโครงการศึกษาระยะยาวจังหวัดขอนแก่น ให้เกิดขึ้นจนเป็นผลสำเร็จ ซึ่งจะก่อให้เกิดองค์ความรู้อีกมากมายในอนาคต ขอขอบคุณคณะผู้บริหารคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นเป็นอย่างสูง ที่อนุเคราะห์สถานที่เก็บแบบสอบถามและตัวอย่างสิ่งส่งตรวจจากโครงการศึกษาระยะยาวและให้การสนับสนุน เสมอมา

ท้ายที่สุด ขอขอบคุณอาสาสมัครและประชาชนที่ร่วมเป็นกลุ่มตัวอย่างในโครงการทุกคน เป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

คณะผู้วิจัย

17 พฤษภาคม 2553

สารบัญ

บทคัดย่อ.....	ก
ABSTRACT.....	ก
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูปภาพ	ฌ
บทที่ 1	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย.....	1
1.2 วัตถุประสงค์.....	3
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	4
1.4 ตัวแปรในการวิจัย.....	4
1.5 นิยามศัพท์	4
บทที่ 2	7
2.1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี.....	7
2.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่.....	10
2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งปอด	13
2.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งช่องปาก	16
2.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร	19
2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก.....	21
2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม	30
บทที่ 3	33
3.1 ระเบียบวิธีวิจัย.....	33
3.2 รายละเอียด The Khon Kaen Cohort study.....	33
3.3 การจัดการข้อมูล (Data Processing).....	40
3.4 การเลือก Cases และ Controls (Identify Cases and Controls).....	41
3.5 ขนาดตัวอย่าง.....	42
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)	42
3.7 สถานที่ศึกษา และระยะเวลาในการศึกษา.....	43

บทที่ 4	44
4.1 การวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละตัวแปร (Univariate analysis)	46
4.2 การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (Multivariate analysis)	68
บทที่ 5	73
5.1 อภิปรายผล	73
5.2 ข้อเสนอแนะ	75
เอกสารอ้างอิง	77

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	จำนวนและร้อยละของกลุ่ม KHON KAEN COHORT STUDY ทั้งหมด จำแนกตาม เพศ และอายุเมื่อแรกเข้าโครงการ.....	44
ตารางที่ 2	จำนวนและร้อยละของกลุ่ม KHON KAEN COHORT STUDY ทั้งหมด จำแนกตาม ภูมิลำเนา	45
ตารางที่ 3	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีตับ (UNIVARIATE ANALYSIS)	48
ตารางที่ 4	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งปากมดลูก (UNIVARIATE ANALYSIS)	51
ตารางที่ 5	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งปอด (UNIVARIATE ANALYSIS)	54
ตารางที่ 6	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (UNIVARIATE ANALYSIS)	57
ตารางที่ 7	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งช่องปาก (UNIVARIATE ANALYSIS)	60
ตารางที่ 8	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งเต้านม (UNIVARIATE ANALYSIS).....	62
ตารางที่ 9	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (UNIVARIATE ANALYSIS).....	65
ตารางที่ 10	ผลของปัจจัยต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี โดยการวิเคราะห์แบบพหุ (MULTIPLE CONDITIONAL LOGISTIC REGRESSION)	69
ตารางที่ 11	ผลการทดสอบความแม่นยำของสมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี.....	69
ตารางที่ 12	ผลของปัจจัยต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก โดยการวิเคราะห์แบบพหุ (MULTIPLE CONDITIONAL LOGISTIC REGRESSION)	71
ตารางที่ 13	ผลการทดสอบความแม่นยำของสมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก.....	71

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1	อุบัติการณ์มะเร็ง 10 อันดับแรก ในจังหวัดขอนแก่น ปี พ.ศ. 2541 ถึง 2543 (เพศชาย) (KHUHAPREMA ET AL., 2007)	2
รูปที่ 2	อุบัติการณ์มะเร็ง 10 อันดับแรก ในจังหวัดขอนแก่น ปี พ.ศ. 2541 ถึง 2543 (เพศหญิง) (KHUHAPREMA ET AL., 2007)	2
รูปที่ 3	แสดงพื้นที่ที่ครอบคลุมโดยทะเบียนมะเร็งชุมชนจังหวัดขอนแก่น.....	34
รูปที่ 4	ภาพกิจกรรมการออกหน่วยแพทย์เคลื่อนที่.....	35
รูปที่ 5	แบบบันทึกข้อมูลทะเบียนมะเร็งชุมชนจังหวัดขอนแก่น	38
รูปที่ 6	การรวบรวมข้อมูลโดยโปรแกรม CANREG ซึ่งจัดทำโดย IARC	39
รูปที่ 7	แบบสอบถามในโครงการ THE KHON KAEN COHORT STUDY ซึ่งเก็บไว้อย่างเป็นระบบ .	41
รูปที่ 8	แนวทางการเลือก CONTROL ในการศึกษาแบบ NESTED CASE-CONTROL STUDY WITHIN A CLOSED COHORT	42
รูปที่ 9	จำนวนกลุ่ม COHORT จำแนกตามภูมิลำเนาอำเภอต่างๆ ในจังหวัดขอนแก่น	44
รูปที่ 10	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าความไว และ 1- ค่าจำเพาะของข้อมูล ของสมการทำนายการ เกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี.....	70
รูปที่ 11	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าความไว และ 1- ค่าจำเพาะของข้อมูลของสมการทำนายการ เกิดโรคมะเร็งปากมดลูก	72

บทที่ 1

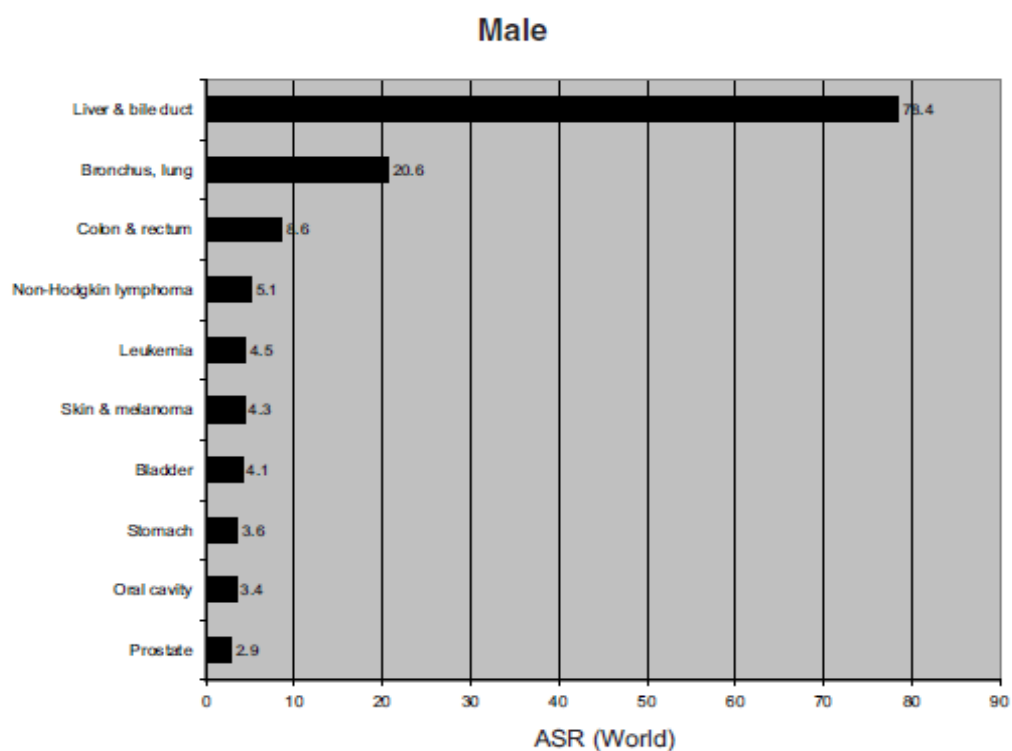
บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

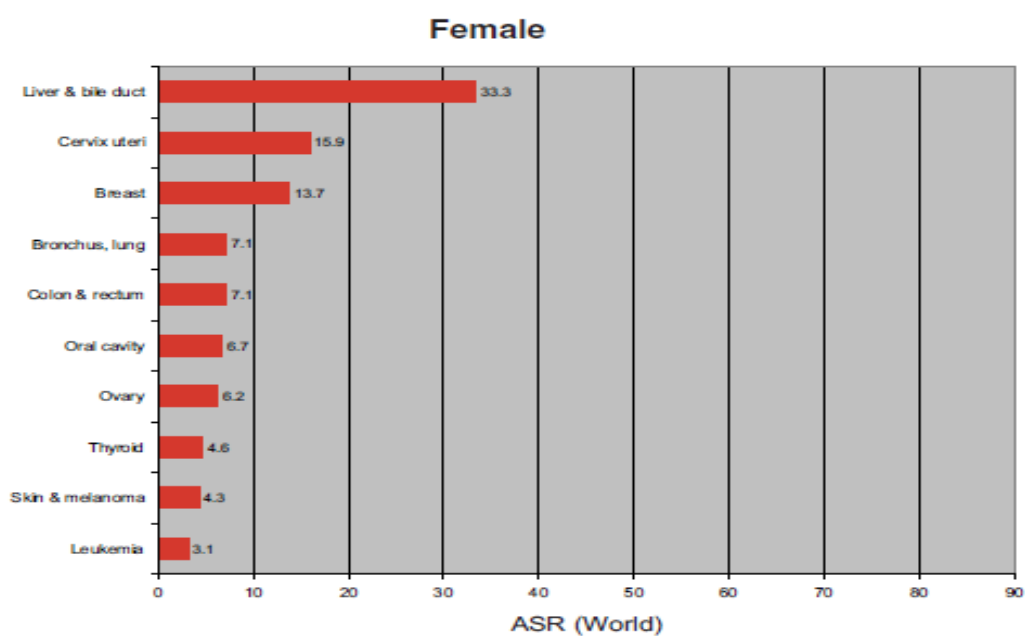
โรคมะเร็งนับว่าเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญอย่างยิ่งของคนไทยจากสถิติโรคมะเร็ง ซึ่งรวบรวมโดยหน่วยทะเบียนมะเร็งต่าง ๆ พบว่าสถิติในภาพรวมของประเทศ ยังคงมีอุบัติการณ์ที่สูงมาก ดังรายงานในหนังสือ อุตการณ์โรคมะเร็งในประเทศไทย ทั้ง 4 ฉบับ (Vatanasapt et al., 1993, 1995; Deerasamee et al., 1999; Sriplung et al., 2003, Khuhaprema et al., 2007) ดังนี้ เพศชาย พบ 153.6, 150.4, 149.2, 127.7 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ ในเพศหญิง พบ 128.5, 123.0, 125.0, 125.5 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ

มะเร็งที่พบบ่อย 10 อันดับ ในภาพรวมทั้งประเทศจากข้อมูลล่าสุด หนังสือ อุตการณ์โรคมะเร็งในประเทศไทย ฉบับที่ 4 (Khuhaprema et al., 2007) ในเพศชายได้แก่ มะเร็งตับ ปอด ลำไส้ใหญ่ ช่องปาก ต่อมน้ำเหลือง กระเพาะปัสสาวะ หลอดอาหาร เม็ดเลือดขาว ต่อมน้ำนม และ กระเพาะอาหาร (33.4, 20.6, 8.8, 5.2, 4.5, 4.2, 4.1, 3.9, 3.5 และ 3.5 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ) ในเพศหญิง ได้แก่ มะเร็งปากมดลูก เต้านม ตับ ปอด ลำไส้ใหญ่ รังไข่ ช่องปาก ไขกระดูก ฟิวน้ำ และ เม็ดเลือดขาว (24.7, 20.5, 12.3, 9.3, 7.6, 5.0, 4.6, 4.1, 3.4 และ 3.2 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ)

มะเร็งที่พบบ่อย 10 อันดับ ในจังหวัดขอนแก่น จากรายงานฉบับล่าสุด (Khuhaprema et al., 2007) ในเพศชายได้แก่ มะเร็งตับ ปอด ลำไส้ใหญ่ ต่อมน้ำเหลือง เม็ดเลือดขาว ฟิวน้ำ กระเพาะปัสสาวะ กระเพาะอาหาร ช่องปาก และ ต่อมน้ำนม (78.4, 20.6, 8.6, 5.1, 4.5, 4.3, 4.1, 3.6, 3.4, และ 2.9 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ) เพศหญิง ได้แก่ มะเร็งตับ ปากมดลูก เต้านม ปอด ลำไส้ใหญ่ ช่องปาก รังไข่ ไขกระดูก ฟิวน้ำ และ เม็ดเลือดขาว (33.3, 15.9, 13.7, 7.1, 7.1, 6.7, 6.2, 4.6, 4.3 และ 3.1 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ) ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2



รูปที่ 1 อุบัติการณ์มะเร็ง 10 อันดับแรก ในจังหวัดขอนแก่น ปี พ.ศ. 2541 ถึง 2543 (เพศชาย)
(Khuhaprema et al., 2007)



รูปที่ 2 อุบัติการณ์มะเร็ง 10 อันดับแรก ในจังหวัดขอนแก่น ปี พ.ศ. 2541 ถึง 2543 (เพศหญิง)
(Khuhaprema et al., 2007)

มะเร็งหลายชนิดมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างชัดเจนในทุกๆ ภาค โดยเฉพาะในภาคกลาง เช่น ในภาคกลาง อุบัติการณ์มะเร็งลำไส้ใหญ่ในเพศชาย จาก ปี พ.ศ. 2533 ประมาณ 7.0 ต่อ ประชากร 100,000 คน เป็น ประมาณ 17.0 ประชากร 100,000 คน ในเพศหญิง อุบัติการณ์จาก ปี พ.ศ. 2533 ประมาณ 6.5 ต่อ ประชากร 100,000 คน เป็น ประมาณ 21.0 ประชากร 100,000 คน มะเร็งเต้านมในเพศหญิง อุบัติการณ์จาก ปี พ.ศ. 2533 ประมาณ 18.0 ต่อ ประชากร 100,000 คน เป็น ประมาณ 59.0 ต่อ ประชากร 100,000 คน โดยเฉพาะโรคมะเร็งตับ สถิติอุบัติการณ์ในจังหวัดขอนแก่น เคยอยู่ในอันดับที่สูงที่สุดในโลกมาแล้ว (Vatanasapt et al., 1990)

ในการศึกษาสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งที่ผ่านมา ส่วนใหญ่ดำเนินการในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น การศึกษาสาเหตุของมะเร็งตับ ในแถบอเมริกาและยุโรปเชื่อว่าโรคมะเร็งตับอาจมีความสัมพันธ์กับโรคตับแข็ง เนื่องจากการดื่มแอลกอฮอล์ ในขณะที่ในประเทศที่มีอัตราการเกิดมะเร็งตับสูง เช่น ในเอเชียอาคเนย์ เชื่อว่ามะเร็งตับชนิด HCC มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี (HBV, HCV) (IARC, 1994) ส่วนมะเร็งตับชนิด CHCA มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับ และยังพบว่ายังมีปัจจัยอื่น ๆ อีกมากมายที่มีความสัมพันธ์กับกระบวนการเกิดมะเร็งหรือสารอาหารก็อาจเกี่ยวข้องกับสารก่อมะเร็ง เช่น Aflatoxin ในโตรซามีน ในทางตรงกันข้ามสารอาหารบางชนิดอาจเป็นตัวป้องกันการเกิดมะเร็ง เช่น วิตามิน C วิตามิน E อาหารบางชนิดเป็นตัวยับยั้งมะเร็งได้

ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง ในประเทศไทยที่ผ่านมา ส่วนใหญ่เป็นแบบ Case-control study ยังไม่เคยมีการศึกษาแบบ Cohort Study คณะผู้วิจัยได้เล็งเห็นความสำคัญดังกล่าวจึงได้วางแผนการศึกษาหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ โดยเฉพาะมะเร็งที่พบบ่อยในอันดับแรกๆ โดยดำเนินการศึกษาแบบไปข้างหน้า คือ Prospective (cohort) study เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องยิ่งขึ้น โดยเฉพาะเกี่ยวกับการบริโภคอาหารต่างๆ หากทำการศึกษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการของโรคแล้ว ข้อมูลที่ได้มักจะคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง ซึ่งรูปแบบการศึกษาดังกล่าวยังไม่มีการดำเนินการในประเทศไทย โดยจะทำการศึกษาในจังหวัดขอนแก่น ซึ่งเป็นจังหวัดที่มีหน่วยทะเบียนมะเร็งที่จัดทำทะเบียนมะเร็งชุมชนจังหวัดขอนแก่นอย่างสมบูรณ์สามารถใช้เป็นแหล่งข้อมูลในการติดตามกลุ่ม Cohort ได้เป็นอย่างดี

1.2 วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งที่พบบ่อย ได้แก่ มะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งช่องปาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้ เป็นการศึกษากลุ่มประชากรจากโครงการศึกษาระยะยาวแบบไปข้างหน้า จังหวัดขอนแก่น (The Khon Kaen Cohort study) ซึ่งดำเนินการโดยหน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่เข้าอยู่ในการศึกษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533- 2544 ทำการป้อนข้อมูล โดยใช้ข้อมูล และผลการตรวจที่เก็บไว้เรียบร้อยแล้ว และตรวจค้นหาประวัติผู้ที่ป่วยเป็นมะเร็งจากโรงพยาบาลต่างๆ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค และอาจอาจติดตามผลเพิ่มเติมจากโรงพยาบาลต่างๆ ในจังหวัดขอนแก่น

1.4 ตัวแปรในการวิจัย

1) ตัวแปรอิสระ

ข้อมูลจากโครงการ Cohort study ที่ศึกษา ได้แก่ ลักษณะทั่วไป (อายุ เพศ) การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ ประวัติการป่วยเป็นโรคมะเร็งในครอบครัว พฤติกรรมการบริโภคอาหาร ประวัติการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ จำนวนไขพยาธิ ประวัติการกินยาฆ่าพยาธิใบไม้ตับ ดัชนีมวลกาย

2) ตัวแปรตาม

มะเร็งท่อน้ำดีตับ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งช่องปาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร

1.5 นิยามศัพท์

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นมะเร็งที่เกิดกับระบบท่อน้ำดี ทั้งภายในตับ (Intrahepatic) และภายนอกตับ (Extrahepatic) ตามรหัส ICD-O 3rd คือ C22.1 Intrahepatic bile duct และ C24.0 Extrahepatic bile duct ซึ่งไม่รวมถุงน้ำดี (Gallbladder) โดยมีผลอัลตราซาวด์ยืนยัน

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colorectal cancer) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นมะเร็งของบริเวณลำไส้ใหญ่ ตามรหัส ICD-O 3rd ดังนี้ C18.0 Cecum, C18.1 Appendix, C18.2 Ascending colon, C18.3 Hepatic flexure of colon, C18.4 Transverse colon, C18.5 Splenic flexure of colon, C18.6 Descending colon, C18.7 Sigmoid colon, C18.8 Overl. lesion of colon, C18.9 Colon, NOS, C19.9 Rectosigmoid junction, และ C20.9 Rectum, NOS โดยมีผลชิ้นเนื้อยืนยัน

ผู้ป่วยมะเร็งปอด (Lung cancer) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นมะเร็งปอด ตามรหัส ICD-O 3rd ดังนี้ C34.0 Main bronchus, C34.1 Upper lobe, lung, C34.2 Middle lobe, lung, C34.3 Lower lobe, lung, C34.8 Overl. lesion of lung, C34.9 Lung, NOS โดยมีผลชิ้นเนื้อยืนยัน

ผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก (Oral cavity cancer) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นมะเร็งช่องปาก ตามรหัส ICD-O 3rd ดังนี้ C00.0 External upper lip, C00.1 External lower lip, C00.2 External lip, NOS, C00.3 Mucosa of upper lip, C00.4 Mucosa of lower lip, C00.5 Mucosa of

lip, NOS, C00.6 Commissure of lip, C00.8 Overl. lesion of lip, C00.9 Lip, NOS, C01.9 Base of tongue, NOS, C02.0 Dorsal surface of tongue, NOS, C02.1 Border of tongue, C02.2 Ventral surface of tongue, NOS, C02.3 Anterior 2/3 of tongue, NOS, C02.4 Lingual tonsil, C02.8 Overl. lesion of tongue, C02.9 Tongue, NOS, C03.0 Upper gum, C03.1 Lower gum, C03.9 Gum, NOS, C04.0 Anterior floor of mouth, C04.1 Lateral floor of mouth, C04.8 Overl. lesion of floor of mouth, C04.9 Floor of mouth, NOS, C05.0 Hard palate, C05.1 Soft palate, NOS, C05.2 Uvula, C05.8 Overl. lesion of palate, C05.9 Palate, NOS, C06.0 Cheek mucosa, C06.1 Vestibule of mouth, C06.2 Retromolar area, C06.8 Overl. lesion of other/unspec. parts of mouth, C06.9 Mouth, NOS โดยมีผลขึ้นเนื้องาน

ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร (Stomach cancer) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ตามรหัส ICD-O 3rd ดังนี้ C16.0 Cardia, NOS, C16.1 Fundus of stomach, C16.2 Body of stomach, C16.3 Gastric antrum, C16.4 Pylorus, C16.5 Lesser curvature of stomach, NOS, C16.6 Greater curvature of stomach, NOS, C16.8 Overl. lesion of stomach, C16.9 Stomach, NOS โดยมีผลขึ้นเนื้องาน

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (Uterine cervix cancer) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นมะเร็งปากมดลูก ตามรหัส ICD-O 3rd ดังนี้ C53.0 Endocervix, C53.1 Exocervix, C53.8 Overl. lesion of cervix uteri และ C53.9 Cervix uteri โดยมีผลขึ้นเนื้องาน

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (Breast cancer) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นมะเร็งเต้านม ตามรหัส ICD-O 3rd ดังนี้ C50.0 Nipple, C50.1 Central portion of breast, C50.2 Upper-inner quadrant of breast, C50.3 Lower-inner quadrant of breast, C50.4 Upper-outer quadrant of breast, C50.5 Lower-outer quadrant of breast, C50.6 Axillary tail of breast, C50.8 Overl. lesion of breast, C50.9 Breast, NOS โดยมีผลขึ้นเนื้องาน (เฉพาะสตรี)

ประวัติการป่วยเป็นโรคมะเร็งในครอบครัว หมายถึง การที่สมาชิกในครอบครัว (ญาติสายตรง) เคยมีประวัติการป่วยด้วยโรคมะเร็งทุกชนิด

การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ หมายถึง การดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ ได้แก่ เบียร์ เหล้าสาโท เหล้าขาว และเหล้าแดง เป็นต้น วัดเป็นความถี่ของการบริโภคต่อวัน ต่อสัปดาห์ ต่อเดือนหรือน้อยกว่า และปริมาณต่อหน่วยความถี่ มีหน่วยเป็น มิลลิลิตร (ml)

การสูบบุหรี่ หมายถึง เคยสูบบุหรี่เป็นประจำอย่างน้อยจำนวน 1 มวน ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน วัดเป็นความถี่ของการบริโภคต่อวัน ต่อสัปดาห์ ต่อเดือนหรือน้อยกว่า และจำนวนมวนต่อหน่วยความถี่

พฤติกรรมการบริโภคอาหาร หมายถึง การบริโภคอาหารชนิดต่างๆ วัดเป็นความถี่ของการบริโภคต่อวัน ต่อสัปดาห์ ต่อเดือนหรือน้อยกว่า

การติดเชื้พยาธิใบไม้ตับ หมายถึง การตรวจพบว่ามีไข่พยาธิใบไม้ตับในอุจจาระของกลุ่มตัวอย่าง โดยวิธี Stool exam

จำนวนไข่พยาธิใบไม้ตับที่ตรวจพบในอุจจาระ หมายถึง จำนวนไข่ของพยาธิใบไม้ตับที่ตรวจพบในอุจจาระของกลุ่มตัวอย่าง โดยวิธี Stoll's egg count มีหน่วยเป็น Eggs/gram.

ประวัติการกินยาฆ่าพยาธิ หมายถึง ประวัติการใช้ยาฆ่าพยาธิในกลุ่ม Praziquantel ก่อนเข้าสู่การศึกษา

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งมะเร็งท่อน้ำดี ปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งช่องปาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร ในหลายพื้นที่ ที่นำเสนอโดยย่อต่อไปนี้

2.1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี

2.1.1) การติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ

พยาธิใบไม้ตับชนิด *Opisthorchis viverrini* เป็นพยาธิใบไม้ชนิดหนึ่งที่ตัวแก่ อาศัยอยู่ในท่อน้ำดีของคน สุนัขและแมว พยาธิชนิดนี้มีความสำคัญทางสาธารณสุขมากกว่าพยาธิชนิดอื่นๆ ที่พบระบาดในประเทศไทย เนื่องจากเป็นพยาธิชนิดเดียวในประเทศไทยที่องค์การอนามัยโลกยอมรับและจัดให้เป็นเชื้อก่อมะเร็ง (Carcinogen) ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยเฉพาะจังหวัดขอนแก่น เป็นพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในประเทศไทยและในโลก มะเร็งชนิดนี้พบได้น้อยในประเทศตะวันตก แต่พบมากในประเทศที่เป็นแหล่งติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ได้แก่ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย สาธารณรัฐประชาชนลาวและตอนใต้ของสาธารณรัฐเวียดนาม เป็นต้น จากการศึกษาความชุกของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในกลุ่ม *O.viverrini* และอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีในจังหวัดขอนแก่น ในระหว่างปี ค.ศ. 1990-2001 โดยครอบคลุมพื้นที่ทุกอำเภอในจังหวัดขอนแก่น พบว่ามีค่าความชุกของการพบพยาธิใบไม้ตับเฉลี่ย เท่ากับ 24.5% (โดยในแต่ละอำเภอ มีค่าระหว่าง 2.1%-70.8%) (Sriamporn et al., 2004)

กลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคพยาธิใบไม้ตับ การทำลายเยื่อบุผิวท่อน้ำดี เช่น มี Epithelial desquamation เชื่อว่าอาจเกิดจากการเสียดสีทางกายภาพ (Mechanical irritation) ระหว่างตัวพยาธิใบไม้ตับเองกับเยื่อของท่อน้ำดีและถูกดูดกัดโดย Sucker ของพยาธิ หรืออาจเกิดจาก Metabolic product ที่พยาธิใบไม้ตับขับออกมา (Tansurat, 1971) มีหลักฐานสนับสนุนหลายประการเกี่ยวกับบทบาทของภูมิคุ้มกันของ Host ต่อพยาธิใบไม้ตับในการทำให้เกิดโรค เช่น มี Lymphocytes, mast cells, eosinophils and macrophages infiltration รอบๆ Periportal area ปังบอถึงการตอบสนองต่อแอนติเจนของพยาธิที่แพร่ผ่านเยื่อบุผิวท่อน้ำดี เชื่อว่า การทำลายเนื้อเยื่อในระยะเฉียบพลันเกิดจากกระบวนการอักเสบที่มีมาก ส่วนการเปลี่ยนแปลงเรื้อรัง โดยเฉพาะ ในรายที่มีการติดเชื้อเป็นเวลานาน การอักเสบจะลดลง เนื่องจากมี Immunodepression and immunomodulation ซึ่งเป็น Immunopathologic mechanisms (Bhamarapravati, 1978)

การทำลายเซลล์เยื่อบุผิวท่อน้ำดีจากตัวพยาธิโดยตรง ทำให้มีการสร้างเซลล์เยื่อบุผิวขึ้นมาทดแทน หากมีการติดเชื้ออย่างเรื้อรัง กระบวนการทำลายและการสร้างเซลล์ใหม่ขึ้นทดแทนจะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทำให้เกิด Epithelial hyperplasia, goblet cell metaplasia และ Adenomatous hyperplasia ตามลำดับ ในขณะเดียวกัน การติดเชื้อพยาธิทำให้เกิดการอักเสบเกิดขึ้นรอบๆ ท่อน้ำดี เซลล์อักเสบที่เกิดขึ้นมีทั้ง Macrophages, neutrophils, eosinophils, mast cell, lymphocytes และ Plasma cells โดยเซลล์อักเสบเหล่านี้สามารถสร้างสารเคมีต่างๆ โดยเฉพาะ Nitric oxide ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่สามารถทำลายสารพันธุกรรมของเซลล์ได้โดยตรง หรือถูก Metabolite ต่อเป็นสารก่อมะเร็งในกลุ่ม N-nitroso compound โดยกระบวนการ Endogenous nitrosation และถูก Metabolite ต่อเป็น Ultimate carcinogen โดยเอ็นไซม์กลุ่ม Cytochrome (CYP) P450 ในตับ โดยเฉพาะชนิด CYP2E1 และ CYP2A6 สารก่อมะเร็งเหล่านี้สามารถทำให้เกิด DNA adduct ในเซลล์เยื่อบุผิวท่อน้ำดีที่กำลังแบ่งตัวและเกิดการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมจนกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด เชื่อกันว่า ลำดับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีเป็นแบบ Normal-hyperplasia-metaplasia carcinoma sequence เนื่องจากพบรอยโรคเช่นนี้ในบริเวณเซลล์เยื่อบุผิวท่อน้ำดีบริเวณที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง (ชวลิต ไพโรจน์กุล และคณะ, 2539)

2.1.2) การสูบบุหรี่

การศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยทางด้านการสูบบุหรี่กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี ที่ผ่านมายังมีอยู่น้อย โดยในการศึกษาแบบ Case-control ของ Parkin และคณะในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มีภูมิลำเนาอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบว่า การสูบบุหรี่ไม่มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี โดยการเปรียบเทียบผลระหว่างผู้ที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่ ค่า Odds Ratio เท่ากับ 0.8 (95%CI: 0.4-1.6) และในการศึกษาเดียวกันนี้ พบว่า ผู้ที่ชอบเคี้ยวหมากเป็นเวลานาน ซึ่งในหมากมีส่วนผสมของยาสูบอยู่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี โดยมีค่า Odds ratio เท่ากับ 6.4 (95%CI: 1.1-39.3) (Parkin et al., 1991) ซึ่งตรงกันข้ามกับการศึกษาของ Honjo และคณะที่พบว่า การเคี้ยวหมากที่มียาเส้นเป็นส่วนประกอบไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี ค่า Odds ratio เท่ากับ 0.69 (95%CI: 0.18-2.70) และ Honjo ยังพบว่า ผู้ที่สูบบุหรี่เป็นประจำจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ Odds ratio เท่ากับ 1.82 (95%CI: 0.51-6.43) (Honjo et al., 2005) ร้อยละ 73.7 ของคนที่สูบบุหรี่เป็นผู้ที่ชอบสูบบุหรี่แบบยาเส้น (Hand-rolled) นอกจากนี้ ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ในจังหวัดขอนแก่น โดยศึกษาในผู้ป่วยที่มารับบริการที่โรงพยาบาลขอนแก่นและศรีนครินทร์ จำนวน 400 ราย เขารายงานว่า การสูบบุหรี่เป็นประจำมีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบว่า การสูบบุหรี่เป็นเวลานานๆ มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี (Chermungroj, 2000) ส่วนการศึกษาแบบ Case-control ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าการสูบบุหรี่ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี (Shaib, 2005)

2.1.3) การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

จากการศึกษาที่ผ่านมา ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดียังมีน้อย โดยในการศึกษา Case-control ของ Parkin และคณะในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มีภูมิลำเนาอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่า ผู้ที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า Odds ratio เท่ากับ 2.8 (95%CI: 0.9-8.2 (Parkin et al., 1991) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ [Honjo](#) และคณะที่ทำการศึกษาระบบ Population base case-control ที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยด้านพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ในจังหวัดนครพนม จากการศึกษาว่า ผู้ที่มีประวัติชอบดื่มแอลกอฮอล์และผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี โดยมีค่า Odds Ratio เท่ากับ 5.39 (95% CI= 1.11-26.06) และ 4.82 (95% CI= 1.29-18.06), ตามลำดับ (Honjo et al., 2005) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในต่างประเทศโดยการศึกษาแบบ Population base case-control ในประเทศเดนมาร์ก ก็พบความสัมพันธ์ของการเป็นโรค Alcohol liver disease กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี เช่นกัน ค่า Odds ratio เท่ากับ 19.22 (95%CI: 5.55-66.54) (Welzel et al., 2007) และการศึกษาแบบ Case-control ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ป่วยด้วยโรค Alcohol liver disease มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี ค่า Odds ratio เท่ากับ 7.4 (P < 0.0001) (Donato et al., 2001) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Shaib และคณะที่ศึกษาแบบ Case-control ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาเช่นเดียวกัน โดยมีค่า Odds ratio เท่ากับ 5.9 (95%CI: 2.1-17.4) (Shaib et al., 2007) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาความสัมพันธ์ของการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในกลุ่มผู้ป่วยด้วยโรค Primary liver cancer ในประเทศสวีเดน จากการศึกษาพบว่าค่า Odds ratio ของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ½ ขวดต่อสัปดาห์ มีค่าเท่ากับ 3.3 เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ดื่ม (Hardell et al., 1984) และในการศึกษาแบบ A multicenter case-control ในผู้ป่วยด้วยโรค Primary sclerosing cholangitis ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการพัฒนาไปเป็นมะเร็งท่อน้ำดีได้ด้วยค่า Odds ratio เท่ากับ 2.95 (95%CI: 1.04-8.3) (Chalasani et al., 2003)

ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาของ แบบ Case-control ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ที่มีประวัติเป็น Hepatitis C and B virus ในประเทศอิตาลี ที่รายงานว่า ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิด Intrahepatic cholangiocarcinoma ไม่มีความสัมพันธ์กับการดื่มแอลกอฮอล์ (Donato et al., 2001)

2.1.4) พฤติกรรมการบริโภคอาหาร

เป็นที่ทราบกันดีว่าพฤติกรรมการบริโภคอาหารของแต่ละท้องถิ่น หรือภูมิภาคของประเทศไทย มีความแตกต่างกัน อันเนื่องมาจากรูปแบบการดำเนินชีวิต ขนบธรรมเนียมประเพณีและปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมต่างๆ ที่แตกต่างกัน และในประชากรในภาคตะวันออกเฉียงเหนือก็เช่นกัน

เนื่องจากประชากรส่วนใหญ่ในภูมิภาคนี้ ประกอบอาชีพเกษตรกรรมเป็นหลักและการดำเนินชีวิตประจำวันก็เป็นแบบเรียบง่าย รูปแบบการบริโภคอาหารก็เป็นแบบพื้นบ้าน อาหารพื้นบ้านที่หาได้ตามท้องถิ่นและการประกอบอาหารที่ไม่ถูกสุขลักษณะ อาจส่งผลให้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคต่างๆ ตามมาได้ โรคมะเร็งท่อน้ำดีก็เป็นอีกโรคหนึ่งที่พบมากในภูมิภาคนี้ ที่เป็นโรคที่มีความสัมพันธ์กับการบริโภคอาหาร ที่เป็นอาหารพื้นบ้าน จากการศึกษาแบบ Case-control 2 การศึกษาทั้งของ Parkin และคณะกับการศึกษาของ Honjo และคณะ ที่มีการศึกษาในภูมิภาคนี้ที่ผ่านมาเกี่ยวกับปัจจัยทางด้านอาหาร พื้นบ้านของท้องถิ่นอีสานที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี เช่น การบริโภคปลาดิบ ปลาหมึก ปลาจ่อม ก้อยปลา เป็นต้น (Parkin et al., 1991; Honjo et al., 2005)

2.1.5) อื่นๆ

มีการศึกษาพบว่า การป่วยเป็นโรค เบาหวาน การมีนิ่วในถุงน้ำดี หรือถุงน้ำดีอักเสบ สัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีทั้งในระดับและนอกตับ (Intra, extra hepatic bile duct) (Tao et al., 2010) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี (Tao et al., 2010; Tao et al., 2009; Tanaka et al., 2010)

2.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่

2.2.1) การสูบบุหรี่

โดยทั่วไป การสูบบุหรี่ พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ จากการศึกษาพบว่า pipe มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่เล็กน้อย (Wynder & Shigematsu 1967; Slattery et al., 1990) และการศึกษาแบบ Case-control study หลายการศึกษาในอิตาลีไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (Tavani et al., 1998) หรือในการแบบ Prospective study ในกลุ่มแรงงานชายในประเทศสวีเดน ก็ไม่พบความสัมพันธ์เช่นกัน (Nyern et al., 1996) อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาเมื่อไม่กี่ปีที่ผ่านมา พบว่าผู้ที่สูบบุหรี่มาเป็นเวลานานจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ (Giovannucci et al., 1994) ในการศึกษา Prospective cohort study ในผู้ชายที่เมือง Miyagi ประเทศญี่ปุ่น พบว่ากลุ่มผู้ที่สูบบุหรี่ทั้งที่เคยสูบและยังสูบอยู่ในปัจจุบันมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มสูงขึ้น (Relative risk = 1.73, 95 % CI = 1.04-2.87) (Akhter et al., 2007) และที่สำคัญคือทุกๆ การศึกษาที่มีการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับการเกิด Adenomatous polyps ต่างก็พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการดังกล่าว (Giovannucci et al., 1994; Potter 1999) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับการเกิด Hyperplasia polyp ซึ่งเป็นภาวะการเป็นเนื้องอกของลำไส้ใหญ่ รวมทั้งการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่า การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการเกิด Hyperplasia polyp (OR= 4.4, 95 % CI = 3.7-5.2) รวมทั้งยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (OR= 1.8, 95 % CI = 1.5-2.1) และสัมพันธ์กับการที่เป็นทั้ง 2 ชนิด (OR= 6.2, 95 % CI = 4.7-8.3) (Ji et al., 2006; Ji et al., 2002) การศึกษาระยะเวลาในการสูบบุหรี่ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้

ใหญ่ในผู้สูงอายุชาวเกาหลี พบว่า ผู้ที่สูบบุหรี่เป็นเวลาอย่างไม่เกิน 40 ปี จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (adjusted RR = 1.51, 95 % CI = 0.97-2.34) และมีความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นเมื่อมีระยะเวลาการสูบบุหรี่ตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป (adjusted RR = 2.35, 95 % CI = 1.16-4.74) (Kim et al., 2006) มีการศึกษา Population-based case-control study ในเยอรมัน พบว่า การสูบบุหรี่ ไม่น้อยกว่า 30 Pack-years จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (OR= 1.25, 95 % CI = 0.90-1.75) และการสูบบุหรี่ ไม่น้อยกว่า 40 Pack-years ก็เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่เช่นกัน (OR= 1.92, 95 % CI = 1.13-3.28) (Verla-Tebit et al., 2006)

2.2.2) การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

มีการศึกษาแบบ Population base prospective cohort study ในชาวสิงคโปร์เชื้อสายจีน ที่ทดสอบความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่และการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ กับ การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่า ผู้ที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ 7 Drinks ขึ้นไป จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มสูงขึ้น (Hazard Ratio = 1.72, 95 % CI = 1.33-2.22) และผู้ที่สูบบุหรี่ในปริมาณที่สูงก็พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มสูงขึ้นเหมือนกัน (Hazard Ratio = 2.64, 95 % CI = 1.77-3.96) (Tsong et al., 2007) การศึกษาแบบ Population-based cohort study ที่ศึกษาในผู้ชายชาวญี่ปุ่น ก็พบว่าผู้ที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Hazard Ratio = 1.6, 95 % CI = 1.1-2.2) (Akhter et al., 2007) มีการศึกษาแบบ Meta-analysis of prospective cohort studies เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมากกับกลุ่มที่ดื่มในปริมาณน้อย พบว่า ผู้ที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก (100 gram of alcohol intake per week) มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มสูงขึ้นด้วย (RR = 1.50, 95 % CI = 1.25-1.79 สำหรับลำไส้ใหญ่ส่วนของ Colon และค่า RR = 1.63, 95 % CI = 1.35-1.97 สำหรับลำไส้ใหญ่ส่วน Rectum (Moskal et al., 2007)

2.2.3) พฤติกรรมการบริโภคอาหาร

ได้มีการศึกษาแบบ Ecological study ถึงความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคอาหารกับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยทำการศึกษาการบริโภคเนื้อแดง อาหารที่มีไขมันสูง ประโยชน์จากการบริโภคผัก ผลไม้และอาหารที่มีไฟเบอร์สูง มีหลักฐานจากการศึกษาแบบ Case-control และ Cohort study หลายการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์สอดคล้องกันน้อย (Potter et al., 1993; Steinmetz et al., 1996; WCRF 1997) สำหรับปัจจัยทางด้านอาหารกับความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ มีหลายการศึกษาที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว การศึกษาแบบ Prospective cohort study และ Meta-analysis study ได้ทดสอบความสัมพันธ์ของอาหารแต่ละประเภทมีอิทธิพลอย่างไรกับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยอาศัยหลักฐานอ้างอิงจาก องค์การอนามัยโลก พบว่า การบริโภคผักและผลไม้และอาหารที่มีไฟเบอร์ในปริมาณที่มากจะเป็นการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ขณะที่การบริโภคอาหารประเภทไขมันและอาหารไขมันจะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Strohle et al., 2007) มี

การศึกษาแบบ Prospective study หลายการศึกษา ที่ทดสอบถึงความสัมพันธ์ของการบริโภคผักและผลไม้กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่าการบริโภคผักและผลไม้ในปริมาณสูงจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Potter et al., 1993; Steinmetz et al., 1996; WCRF 1997) และการศึกษา Case-control study ในประเทศญี่ปุ่น พบว่า ผู้ที่บริโภคแคลเซียมและอาหารที่มีไฟเบอร์สูงจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ (OR = 0.67) (Wakai et al., 2006)

ในการศึกษาแบบ Community-based cohort study ที่ประเทศญี่ปุ่นยังพบว่า การบริโภคเนื้อและผลิตภัณฑ์จากเนื้อในปริมาณสูง ในเพศชาย จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้เช่นกัน (adjusted RR = 1.98, 95% CI = 1.24-3.16) ส่วนในเพศหญิง พบว่าการดื่มกาแฟเป็นประจำทุกวัน จะเป็นการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ (adjusted RR = 0.43, 95% CI = 0.22-0.85) (Oba et al., 2006)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเชิงทดลองที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอาหารไขมัน อาหารที่มีไฟเบอร์และเนื้อ กับการกลับมาเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่อีก พบว่า การบริโภคอาหารที่มีไฟเบอร์สูงจะไม่เพิ่มความเสี่ยง (RR = 0.85, 95% CI = 0.69-1.05) การบริโภคเนื้อพบว่าเป็นการเพิ่มความเสี่ยง (RR = 1.75, 95% CI = 1.02-2.99) แต่การบริโภคเนื้อไก่กลับไม่เพิ่มความเสี่ยงแต่อย่างใด (RR = 0.61, 95% CI = 0.38-0.98) (Robertson et al., 2005; Correa et al., 2005) แต่มีการศึกษาแบบ Cohort study ที่ประเทศสวีเดน กลับพบว่า ผู้หญิงที่บริโภคอาหารไขมันสูง ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (RR = 0.59, 95% CI = 0.44-0.79) (Larsson et al., 2005)

ในการศึกษาพฤติกรรมการบริโภคเนื้อและปลาของชาวยุโรป ใน พบว่า การบริโภคเนื้อแดงในปริมาณสูง (มากกว่า 160 g/day) เปรียบเทียบกับการบริโภคปริมาณต่ำ (น้อยกว่า 20 g/day) จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Hazard Ratio = 1.35, 95% CI = 0.96-1.88) ขณะที่การบริโภคเนื้อปลา (มากกว่า 80 g/day) กลับเป็นการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ (Hazard Ratio = 0.69, 95% CI = 0.54-0.88) (Norat et al., 2005) ส่วนการศึกษาการบริโภคไขมันในผู้หญิงชาวสหรัฐอเมริกา พบว่า เป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (RR = 1.86, 95% CI = 1.09-3.16) (Lin et al., 2004) ในการศึกษาแบบ Case-control study ใน The National Naval Medical center (Maryland) ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า การบริโภคอาหารไขมันสูงเป็นการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ (OR = 1.07, 95% CI = 0.94-1.22) การบริโภคเนื้อแดงก็เป็นการเพิ่มความเสี่ยงเช่นกัน (OR = 1.20, 95% CI = 0.71-2.04) ขณะที่การบริโภคเนื้อติดมัน (white meat fat) กลับเป็นการลดความเสี่ยง (OR = 0.33, 95% CI = 0.19-0.95) การบริโภคผัก (100 g of vegetable intake/day) และผลไม้ (100 g of fruit intake/day) ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ลดลงเช่นกัน (OR = 0.83, 95% CI = 0.67-1.04 และ OR = 0.92, 95% CI = 0.82-1.03 ตามลำดับ) (Mathew et al., 2004)

2.2.4) พันธุกรรม

ประวัติการป่วยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ของบุคคลในครอบครัว โดยเฉพาะญาติสายตรง เป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ประมาณ 2 เท่า ซึ่งมีการศึกษาว่า มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็น inherited autosomal-dominant gene มากกว่าเป็น inherited recessive gene (Mathew et al., 2004) บางการศึกษาพบว่า มีการสูญเสีย Alleles ที่ Chromosome 5 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ หรือบางรายงานพบว่า มีการสูญเสีย Alleles ที่ Chromosome 17 และ Chromosome 18 มากกว่า Chromosome 5 โดยพบว่า ถ้าเกิดจาก พันธุกรรม อายุเฉลี่ยที่จะกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่จะอยู่ประมาณ 44.6 ปี เพราะฉะนั้นควรควรทำ Colonoscopy ตั้งแต่อายุประมาณ 25 ปี (สุพล จินดาทรัพย์ 2540)

มีการศึกษาแบบ Population-based case-control study 2 การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า การที่ครอบครัวมีประวัติการป่วยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ (OR = 1.37, 95% CI = 1.02-1.85) และจะมีความเสี่ยงมากขึ้นระหว่างผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยที่อายุ 50 ปีหรือน้อยกว่า (OR = 2.09, 95% CI = 0.94-4.62 สำหรับส่วน Rectum ส่วน OR = 3.00, 95% CI = 0.98-9.02 สำหรับส่วน Distal colon และ OR = 7.88, 95% CI = 2.62-23.7 สำหรับส่วน Proximal colon (Slattery et al., 2003) นอกจากนี้ ในประเทศสหรัฐอเมริกา การที่ทราบว่า ในครอบครัวมีบุคคลที่เคยมีประวัติการป่วยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ แล้วยังมีประโยชน์ในการคัดกรองโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่งมีโอกาสตรวจพบถึง 2 เท่าของคนที่ไม่เคยมีประวัติการป่วยด้วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Shah et al., 2007) ในทำนองเดียวกันที่ เม็กซิโกก็พบว่าผู้ที่มียีนประวัติเป็นมะเร็งในครอบครัว มีความเสี่ยงสูงมาก (González-González et al., 2009)

2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งปอด

2.3.1) ยาสูบ (Tobacco)

มีหลักฐานชัดเจนว่า ยาสูบ เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งปอดทุกชนิด ซึ่งมีการศึกษาว่า บุหรี่ทำให้เกิดมะเร็งปอดอย่างไร ตั้งแต่ 1950s เป็นต้นมา และวงการสาธารณสุขก็ตระหนักในการแก้ไขปัญหาได้เริ่มมีมาตรการทั่วโลกในการควบคุมการสูบบุหรี่ ตั้งแต่ปี 1960 เป็นต้นมา การสูบบุหรี่ถือเป็นสาเหตุของมะเร็งปอดที่สำคัญอย่างมาก จะเห็นลักษณะหรือรูปแบบ (Pattern) ของการเกิดโรคมะเร็งปอดมาจากการสูบบุหรี่ของประชากรนั้นๆ ในรอบ 10 – 20 ปี ก่อนหน้า ดังนั้น ถ้าสามารถลดอัตราการสูบบุหรี่ในประชากรได้ ก็จะสามารถลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งลงได้ (Peto et al., 1992; Wingo et al., 1999)

ผู้ที่สูบบุหรี่เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดอย่างเห็นได้ชัด โดยในผู้ชายประมาณ 8 – 15 เท่า ในหญิง 2 – 10 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ไม่สูบบุหรี่ ความเสี่ยงโดยภาพรวมจะมีผลสะท้อนมาจาก ปริมาณ บุหรี่ที่สูบ รวมระยะเวลาที่สูบ ระยะเวลาที่เลิกสูบบุหรี่ อายุเริ่มสูบ ชนิดยาเส้น และการสูดควันบุหรี่เข้าปอดหรือไม่

♦ ระยะเวลาที่สูบบุหรี่

ระยะเวลาที่สูบบุหรี่ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอด Doll and Peto, (1978) ได้ทำการศึกษาในกลุ่ม Cohort แพทย์ชาวอังกฤษ พบว่าความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า ถ้าจำนวนเพิ่มขึ้น แต่ถ้าระยะเวลาในการสูบบ้างนาน ยิ่งเสี่ยงมากขึ้น 5 – 6 เท่า ซึ่ง ลักษณะของการสูบบุหรี่ทั้งจำนวนและระยะเวลา มีความสำคัญมาก มีนัยสำคัญทางโปรแกรมคณิตศาสตร์ (Lubin et al., 1984; Moolgarkar et al., 1989)

อีกประเด็นที่สำคัญ คือ ระยะเวลาที่หยุดสูบบุหรี่ พบว่า ความเสี่ยงลดลงในกลุ่มที่เลิกสูบบุหรี่มาแล้ว 5 ปี บางการศึกษาพบว่า ผู้ที่เลิกสูบบุหรี่มาแล้ว 20 ปี ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดพอๆ กับผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่ แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งตลอดช่วงชีวิต แม้จะหยุดสูบบุหรี่ไปแล้ว (IARC, 1986)

อายุเมื่อเริ่มสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องก็มีความสำคัญ ผู้ที่เริ่มสูบตั้งแต่อ่อนอายุ 15 ปี มีความเสี่ยงสูงถึง 4 – 5 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เริ่มสูบอายุ 25 ปีขึ้นไป (IARC, 1986)

♦ ทาร์ (Tar content)

ในกลุ่มที่สูบบุหรี่ที่มีสารทาร์ต่ำ ก็จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดต่ำด้วย ประมาณร้อยละ 40 – 50 (Lubin et al., 1984) ผู้ที่สูบบุหรี่ก้นกรองมีความเสี่ยงน้อยกว่าผู้ที่สูบบุหรี่แบบไม่มีก้นกรอง (Wynder and Kabat, 1988) ผู้ที่สูบบุหรี่แบบ Black (air – cured) เสี่ยงกว่าผู้ที่สูบบุหรี่แบบ Blond (Flu – cured) 2 – 3 เท่า (Benhamou and BenHamou, 1993)

♦ การสูดดมควัน และยาสูบชนิดอื่นๆ

ผู้ที่สูบบุหรี่โดยอัดควันบุหรี่เข้าปอด มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดมากกว่าผู้ที่ไม่อัดควันบุหรี่ 1.5 – 3 เท่า (Lubin et al., 1984) พบว่าผู้ที่สูบซิการ์ ก็มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดด้วย โดยจำนวนที่สูบมากขึ้น เสี่ยงมากขึ้นด้วย (Boffetta et al., 1999) นอกจากนี้ก็พบว่า ผู้ที่สูบยาสูบในรูปแบบอื่นๆ ก็มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดด้วย เช่น การสูบ Bidis ที่อินเดีย (Jussawalla and Jain, 1979) การสูบ Pipe ที่จีน (Lubin et al., 1992)

♦ ชนิดเซลล์มะเร็ง (Histologic type)

พบว่า การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์อย่างสูงกับมะเร็งปอดชนิด Squamous cell และ Small cell carcinoma ส่วนในชนิด Adenocarcinoma ความเสี่ยงจะลดลง 4 – 5 เท่า (Lubin et al., 1992)

♦ Passive Smoking

การได้รับควันบุหรี่ทางอ้อม แม้ว่าตัวของไม่ได้สูบบุหรี่ก็มีความสัมพันธ์กับมะเร็งปอดอย่างสูง ซึ่งผู้ที่ศึกษาในระยะแรก ได้แก่ (Hirayama 1981; Trichopoulos et al., 1981) หลังจากนั้นก็มีผู้ศึกษาอีกมากมาย พบความสัมพันธ์เช่นกัน แต่ไม่สูงมาก

♦ **Confounding effects of tobacco smoking**

บุหรี่เป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดมะเร็งปอดอย่างมาก ดังนั้น ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ต่อการเป็นมะเร็งปอด บุหรี่จึงมักจะเป็นตัวแปรกวนที่สำคัญ เช่น ในการศึกษากลุ่มคนงานที่ทำงานในโรงงานที่สัมผัสกับปัจจัยที่น่าจะเป็นสารก่อมะเร็ง ในขณะที่เดียวกันคนกลุ่มนี้ อาจจะสูบบุหรี่มากกว่ากลุ่มอื่นด้วย ทำให้ความเสี่ยงที่ได้อาจจะมาจากผลของบุหรี่มากกว่าผลจากการประกอบอาชีพ เป็นต้น (Siemiatycki et al., 1988)

2.3.2) พฤติกรรมการบริโภคอาหาร

♦ **ผัก ผลไม้**

เป็นที่เชื่อว่า การบริโภคอาหารที่มีผัก ผลไม้สูง จะป้องกันการเป็นมะเร็งปอด (WCRF, 1997)

ในปี ค.ศ. 1995 ได้สรุปผลจากการศึกษาแบบ Case-control หรือ Cohort 91 เรื่อง ก็พบว่า อาหารประเภทผัก ผลไม้ เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดมะเร็งปอด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WCRF, 1997) ต่อมาก็มีการศึกษาในทำนองเดียวกันขึ้นชั้นผล (Hu et al., 1997; Pillow et al., 1997) และหากพิจารณาผลการบริโภคอาหารประเภทผัก ผลไม้ ในกลุ่มที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่ ก็พบว่า ส่งผลเชิงป้องกันเช่นกัน (Niberg et al., 1998)

♦ **เนื้อและอาหารประเภทอื่น**

การศึกษาในอเมริกา พบว่า การบริโภคเนื้อจำนวนมาก โดยเฉพาะกลุ่มที่บริโภคเนื้อแดงประเภททอดหรือสุก (แบบ well-done) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอด (Sinha et al., 1998) และในประเทศที่ปริมาณการบริโภคเนื้อสูงมากขึ้น เช่น (Deneo – Pellegrini et al., 1996)

มีบางการศึกษาได้ศึกษาเกี่ยวกับการบริโภคอาหารประเภทอื่นๆ เช่น ซีเรียล ไข่ นม ก็ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปได้ว่าสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปอด (WCRF, 1997)

2.3.3) กาแฟ ชา และครีมเทียม

ได้มีการพบความสัมพันธ์ของการดื่มชา กาแฟ กับการเป็นมะเร็งปอด ในบางการศึกษา แม้ได้ตัดตัวแปรกวนจากการสูบบุหรี่ออกไปแล้ว ก็ยังไม่สามารถปฏิเสธได้ว่าไม่เกี่ยวข้อง (WCRF, 1997) ได้เคยมีการศึกษาโดยการทดลอง พบว่า ชาเขียวป้องกันการเป็นมะเร็งปอด (Shin et al., 1995) แต่อย่างไรก็ตามผลที่ได้รับก็ยังไม่คงที่ การศึกษาในประเทศอุรุกวัย (Uruguay) พบว่า ผู้ที่บริโภคครีมเทียมในปริมาณมาก เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอด (De Stefani et al., 1996)

2.3.4) การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (Alcohol)

โดยรวม พบว่า สุรามีความสัมพันธ์กับมะเร็งปอดเล็กน้อย จากการศึกษา Cohort study พบว่าสุราเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอด (Hakulinen et al., 1974; Adami et al., 1992) แต่บาง

การศึกษาก็ไม่พบความสัมพันธ์ (Dean et al., 1979; Jensen et al., 1979) ความสัมพันธ์เหล่านี้ จะเป็นผลมาจากตัวแปรอื่นหรือไม่ ก็ยังไม่ได้คำตอบที่ชัดเจน (WCRF, 1997) ถ้าความสัมพันธ์เป็นจริง แอลกอฮอล์ อาจจะมีส่วนที่เป็น Solvent ในสารก่อมะเร็ง (Fang and Voca, 1997)

2.3.5) การประเมินสถานะโภชนาการทางกายภาพ (Anthropometric Measures)

ได้มีการกล่าวถึงค่า BMI ว่าถ้าลดลงจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดต่อมา IARC ได้ศึกษาทบทวนประเด็นได้ข้อสรุปว่า ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่จะสรุปว่า BMI เกี่ยวข้องกับการเป็นมะเร็งปอด (IARC, 2001)

มีบางการศึกษาพบว่า ความสูงสัมพันธ์กับมะเร็งปอด แต่ก็ยังไม่ชัดเจน (Goodman and Wilkens, 1993; Drinkard et al., 1995)

2.3.6) การประกอบอาชีพ

กว่า 50 ปีมาแล้ว (1950s) ที่พบว่าประกอบอาชีพบางชนิดสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปอด ผู้ที่ประกอบอาชีพในโรงงานหลายชนิดมีความเสี่ยงสูง (IARC, 1972 – 2001) ซึ่งอาชีพต่างๆ เหล่านี้มีโอกาสสัมผัสกับสารโลหะต่างๆ เช่น แอสเบสตอส โยหิน วัสดุต่างๆ เป็นต้น

2.3.7) ปัจจัยอื่นๆ

มลพิษทางอากาศ อัตราอุบัติการณ์โรคมะเร็งปอดในชุมชนเมืองสูงกว่าในชนบทอย่างมาก (Katsouyanni and Pershgen, 1997) แต่อย่างไรก็ตามก็อาจเป็นผลมาจากตัวแปรอื่น ๆ เช่น การสูบบุหรี่ อาหาร การประกอบอาชีพ เป็นต้น บรรยากาศในชุมชนเมือง อาจมีมลพิษมากกว่าในชนบท การอาศัยอยู่ในเขตพื้นที่ต่างกัน มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดต่างกัน (Mdzinarishvili et al., 2010)

น้ำดื่ม น้ำดื่มที่มี aroenic มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งปอด (Chiou et al., 1995)

2.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งช่องปาก

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก ได้แก่

2.4.1) ยาสูบ (Tobacco)

ยาสูบเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก เพราะนอกจากจะพบว่า ค่าความสัมพันธ์ (OR, RR) สูง ประเด็นสำคัญ คือ ความชุกของการสูบบุหรี่สูงมากทั่วโลก จึงเป็นเรื่องสำคัญทางสาธารณสุข รูปแบบของยาสูบที่ใช้มีความแตกต่างกัน เช่น ในยุโรป อเมริกา ออสเตรเลีย ญี่ปุ่น นิยมสูบบุหรี่ ซิการ์ ไปท์ ในรูปแบบการบริโภคที่มีควัน ส่วนการบริโภคที่ไม่มีควันก็ได้แก่ การเคี้ยว และการใช้ยาสูบเป็นต้น

ที่อินเดีย ปากีสถาน จีน เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ นิยมสูบบุหรี่และเคี้ยวหมาก (Gupta, 1996) ซึ่งการเคี้ยวหมากมีส่วนประกอบที่สำคัญ คือ ใบพลู ปูน ยาเส้น และอื่นๆ ซึ่งอาจแตกต่างกันในแต่ละประเทศและมีชื่อเรียกแตกต่างกัน

ประมาณร้อยละ 80 ของมะเร็งช่องปาก มีผลมาจากการบริโภคยาสูบ (Rothman, 1978) ในบุหรี่ยังมีสารก่อมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ PAHs, อัลดีไฮด์ และไนโตรซามีน มีงานวิจัยที่สนับสนุนว่าการสูบบุหรี่สัมพันธ์กับมะเร็งช่องปากจำนวนมาก (Blot et al., 1988; Franco et al., 1989; Merletti et al., 1989; Franceschi et al., 1990; Choi and Kahyo, 1991; Muscat et al., 1996) ในอิตาลี พบว่า การสูบบุหรี่เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก มากกว่าผู้ไม่สูบบุหรี่ถึง 11 เท่า (Franceschi et al., 1990) และยังพบว่า จำนวนที่สูบบ่อยขึ้นยิ่งเสี่ยงมากขึ้น

นอกจากนี้ยังพบว่า งานวิจัยอีกหลายเรื่องจาก บราซิล, อเมริกา และเกาหลี สนับสนุนว่า ปริมาณและระยะเวลาที่สูบบุหรี่ มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งช่องปาก (Blot et al., 1988; Franco et al., 1989; Merletti et al., 1989; Choi and Kahyo, 1991; Muscat et al., 1996)

ผู้ที่สูบบุหรี่แล้วเลิกสูบ พบว่า ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากลดลงอย่างเห็นได้ชัด (Blot et al., 1988; Franco et al., 1989; Merletti et al., 1989; Franceschi et al., 1990) โดยเฉพาะผู้ที่หยุดสูบบุหรี่เป็นเวลามากกว่า 10 ปี มีความเสี่ยงน้อยมาก ใกล้เคียงกับผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่ ซึ่งประเด็นนี้มีความสำคัญทางสาธารณสุขมาก เพราะการรณรงค์ให้ลดการสูบบุหรี่หรือไม่สูบบุหรี่จะลดอัตราป่วยและอัตราการตายจากมะเร็งช่องปากได้

ที่สวีเดนและชิลี มีการใช้ยาสูบมากกว่า 400 ปี (Idris et al., 1998) ในช่วงปี ค.ศ. 1950 ในประเทศตะวันตกได้เริ่มมีการศึกษาทางระบาดวิทยา เพื่อการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผู้ที่สูบบุหรี่ชนิดไร้ควันกับการเป็นมะเร็งช่องปากในหนูทดลอง พบว่าการเคี้ยวยาเส้นและยาสูบ ซึ่งมีไนโตรซามีน เป็นสาเหตุของมะเร็งช่องปาก (Hecht et al., 1986; Hecht and Hoffmann, 1988) ผู้ที่เคี้ยวยาเส้นและยาสูบมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากสูง โดยเฉพาะมะเร็งกระพุ้งแก้ม (Check) และมะเร็งเหงือก (Gum) (Winn et al., 1981; Blot et al., 1988)

ในประเทศอินเดียและประเทศแถบเอเชีย ก็มีการสงสัยมานานแล้วว่า การเคี้ยวยาเส้นมีส่วนสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งช่องปาก (Jayant and Deo, 1986) และมีการศึกษาอื่นๆ ตามมายืนยันความสัมพันธ์ดังกล่าว (Ko et al., 1995; Hung et al., 1997; Chattopadhyay, 1989; Merchant et al., 2000)

2.4.2) พฤติกรรมการบริโภคอาหาร

ได้มีหลักฐาน แสดงให้เห็นว่า อาหารมีความสัมพันธ์กับมะเร็งช่องปาก โดยได้เริ่มสังเกตเห็นจากสตรีที่ป่วยเป็นโรค Plummer-Vinson Syndrome ซึ่งมีความบกพร่องเกี่ยวกับธาตุเหล็ก มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก (La Vecchia et al., 1997) ซึ่งโรคนี้นี้พบมากในผู้หญิง สวีเดน

ตอนเหนือ ซึ่งสัดส่วนการเป็นมะเร็งช่องปากในหญิงที่สูงกว่าชายอย่างเห็นได้ชัด ในช่วงปี ค.ศ. 1970 (Larsson et al., 1975) ในการศึกษาต่อมา พบว่า อาหารประเภทผลไม้ ผัก เป็นปัจจัยป้องกันการเป็นมะเร็งช่องปาก เช่น การศึกษาในอเมริกาและจีน พบว่า การบริโภคอาหารที่มีผัก ผลไม้สูง ลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก 50% – 70% (Mc Laughlin et al., 1988; Franco et al., 1989; Zheng et al., 1992; La Vecchia et al., 1997; De Stefani et al., 1999)

อาหารประเภทผัก ผลไม้ มีวิตามิน C, E, เบต้าแคโรทีน และ Flaveroids ซึ่งสารอาหารเหล่านี้มี Antioxidants หรือ Anti tumor effects ซึ่งอาจช่วยป้องกันมะเร็งช่องปาก

2.4.3) การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (Alcohol)

จากการศึกษาทางระบาดวิทยา พบว่า สุราเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากและมักจะพบไปพร้อมกันกับการสูบบุหรี่

จากการศึกษาในอเมริกา ยุโรป จีนและเกาหลี พบว่า การดื่มสุราและปริมาณสุราที่ดื่มมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก (Blot et al., 1988; Kabat and Wynder, 1989; Merletti et al., 1989; Franceschi et al., 1990; Zheng et al., 1990; Choi and Kahyo, 1991; Harty et al., 1997) เช่น พบว่า ผู้ที่ดื่มสุรา 100 กิโลกรัม ตลอดชั่วชีวิต มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากถึง 3 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เคยดื่มสุรา ในขณะที่ผู้ที่ดื่มมากกว่า 400 กิโลกรัม เสี่ยงถึง 7 เท่า (Franco et al., 1989) และพบว่าสุราทุกชนิดมีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งช่องปาก แต่อาจมากน้อยต่างกัน (Blot et al., 1988; Merletti et al., 1989; Franceschi et al., 1990; Franco et al., 1989; La Vecchia et al., 1997)

2.4.4) การติดเชื้อ (Infection)

พบว่า Human papillomavirus (HPV) Herpes simplex virus (HSV) อาจมีบทบาทสำคัญต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก พบว่าสตรีที่เป็นมะเร็งปากมดลูก ซึ่งเป็นโรคที่มีความสัมพันธ์กับ HPV อย่างมาก มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก 2 เท่า (Rabkin et al., 1992; Bjore et al., 1995) ซึ่งอาจพูดได้ว่า HPV เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งทั้ง 2 ชนิดและพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งช่องปากพบความชุกของ HPV ถึงร้อยละ 50 (Franceschi et al., 1990) ในการศึกษามะเร็งช่องปากกับ HPV ยังมีผู้ที่ทำการศึกษาน้อยมากนัก แต่ก็พบว่า HPV 6 และ HPV 16 เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก 2.9 และ 6.2 เท่า ตามลำดับ (Maden et al., 1992)

จากการศึกษาของ Schildt et al., (1998) ก็พบว่า HSV-1 และ HSV-2 มีความสัมพันธ์กับมะเร็งช่องด้วย โดยมีความเสี่ยงถึง 3 เท่า

2.4.5) น้ำยาบ้วนปาก (Mouthwash)

การศึกษาของ Weaver และคณะ (1979) พบว่า น้ำยาบ้วนปากซึ่งมีส่วนประกอบของ Alcohol ประมาณ 25% มีความสัมพันธ์กับมะเร็งช่องปาก แต่ต่อมาก็ได้มีนักวิจัยพยายามศึกษา

เพิ่มเติม แต่ไม่พบความสัมพันธ์เพื่อยืนยัน (Wynder et al., 1983; Morse et al., 1997) ดังนั้น การที่จะบอกว่าน้ำยาบ้วนปากเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากหรือไม่ ยังไม่สามารถสรุปได้

2.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

2.5.1) ยาสูบ (Tobacco)

จากการศึกษาแบบ Meta-analysis จากการศึกษาแบบ Cohort พบว่าผู้ที่สูบบุหรี่เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร 1.5 ถึง 2.5 เท่า (Tredaniel et al., 1997) ความสัมพันธ์ของบุหรี่กับมะเร็งกระเพาะอาหารพบสูงขึ้นในกลุ่มที่สูบบุหรี่และไม่ค่อยกินผัก ผลไม้ (Ye et al., 1999) การสูบบุหรี่แบบไร้ควัน (Smokeless) ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับมะเร็งกระเพาะอาหาร ในการศึกษาของ Kneller et al., 1991 ส่วนในการศึกษาของ Ye et al (1999) และ Lagergren et al., 2000 ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว

2.5.2) พฤติกรรมการบริโภคอาหาร

อาหารประเภทผัก ผลไม้ และสาร Antioxidants เนื่องจากว่า อาหารทุกชนิดที่บริโภคเข้าไปสู่ร่างกาย จะอยู่ในกระเพาะอาหาร ประมาณ 4 ชั่วโมง ดังนั้น อาหารทุกชนิดจึงมีโอกาสเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งกระเพาะอาหาร มีหลักฐานค่อนข้างชัดเจนว่า ผัก ผลไม้เป็นปัจจัยเชิงลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ร้อยละ 85 ของการศึกษารายงานว่า การบริโภคผักสด เช่น แครอท มะเขือเทศ ผักกาด (Lettuce) ลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ร้อยละ 70 ของการศึกษา พบว่า การบริโภคผักประเภท Alliums และ Cruciferous และผลไม้รสเปรี้ยว ก็ลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ในภาพรวมพบว่า ผู้ที่บริโภคผักและผลไม้เป็นจำนวนมาก ลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้บริโภคผัก ผลไม้ ปริมาณ น้อย (Steinmetz and Potter, 1996; Lazarevic et al., 2010; Pham et al., 2010)

2.5.2.1) อาหารกากใย (Dietary Fiber)

พบว่า ผู้ที่บริโภคอาหารที่มีกากใย เช่น ซีเรียลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร (Terry et al., 2001) ส่วนอาหารพวกแป้ง น้ำตาล เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่ในหลายๆ การศึกษา ก็ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์แต่อย่างใด อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ที่พบต่างๆ อาจจะต้องคำนึงถึงตัวแปรกวน เช่น เศรษฐกิจ ฐานะทางสังคม

2.5.2.2) พลังงานและไขมัน (Total energy และ fat)

ไม่พบว่าพลังงานที่ได้รับมีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ส่วนการบริโภคไขมันพบว่ามีผลเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะไขมันสัตว์

2.5.2.3) เกลือ (Salt)

การบริโภคเกลือมากเกินไปเกินความต้องการ จะทำให้กระเพาะอาหารระคายเคืองและอักเสบได้ ซึ่งเป็น Precursor ของการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร จากการศึกษาเชิง Ecological Study พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเกลือในปัสสาวะ กับอัตราการตายจากมะเร็งกระเพาะอาหารในการศึกษาแบบ Cohort และ Cases-control หลายเรื่องพบความสัมพันธ์ (Kono and Hirohata, 1996) แต่หลายการศึกษาก็กังไม่ยืนยันความสัมพันธ์ดังกล่าว

หลักฐานทางอ้อมที่อธิบายว่า เกลือ มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ได้แก่ วิธีการเก็บถนอมอาหารจากเดิมใช้วิธีเก็บอาหารไว้นานๆ โดยหมักเกลือ แต่ต่อมามีการค้นพบผู้เย็น ผู้คนใช้ผู้เย็นมากขึ้น พบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารลดลงและการมีผู้เย็นก็อาจจะหมายถึงว่า ผู้คนได้มีโอกาสบริโภคผัก ผลไม้มากขึ้น เพราะสามารถเก็บในตู้เย็นได้

2.5.2.4) อาหารหมักดอง (Pickled food)

อาหารประเภทหมักดอง จะพบว่ามีส่วนประกอบในไตรอะมีน ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งกระเพาะอาหาร คล้ายๆ กับมะเร็งชนิดอื่นๆ

2.5.3) ชา กาแฟ

อาจเป็นเพราะว่ามีส่วนประกอบของ Polyphenols ทำให้พบว่า ผู้ที่บริโภคชาเขียวมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารน้อยกว่า โดยเฉพาะในกลุ่มที่บริโภคเป็นจำนวนมาก ส่วนการบริโภค กาแฟ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร

2.5.4) การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (Alcohol)

จากการศึกษาโดยใช้แบบสอบถาม โดยให้กลุ่มตัวอย่างตอบเอง พบว่า การดื่มสุราไม่สัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่อาจอธิบายเพิ่มเติมได้ว่า ผู้ที่ชอบดื่มสุราเป็นนิสัยมักจะไม่นิยมกินผัก ผลไม้หรือกินน้อย และมักจะชอบสูบบุหรี่ด้วย ผลการศึกษาที่ได้จึงพบค่าไม่คงที่ทั้งการศึกษาแบบ cohort หรือ cases-control ซึ่งทบทวนโดย Franceschi and La Vecchia, (1994)

2.5.5) การประเมินสภาวะโภชนาการทางกายภาพ (Anthropometric Measure)

จากการศึกษาในประเทศสวีเดน พบว่า ส่วนสูงมีความสัมพันธ์ผกผันกับการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร (Hansson et al., 1994; Waaler, 1994) ซึ่งส่วนสูง น่าจะเกี่ยวกับความยากจนในวัยเด็ก นั่นก็หมายความว่า ผู้ที่มาจากฐานะยากจนมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารสูงกว่า ซึ่งอาจเนื่องมาจากที่มีโอกาสติดเชื้อ H.Pylori แต่ก็มีการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ด้วย

ดัชนีมวลกาย (BMI) ในช่วงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น (อายุ 20 ปี) สัมพันธ์กับมะเร็งกระเพาะอาหาร (Hansson et al., 1994) น้ำหนักสัมพันธ์กับมะเร็งกระเพาะอาหาร (Nomura et al., 1985; trettli and Robsahn, 1999)

2.5.6) การติดเชื้อ (Infection)

ปี ค.ศ. 1994 IRAC ได้สรุปว่า *Helicobacter pylori* เป็นสาเหตุของมะเร็งกระเพาะอาหาร (Sufficient cause) ถือเป็น สารก่อมะเร็ง Class 1 (IARC Working Group, 1994) และยังคงมีการศึกษาเกี่ยวกับประเด็นอย่างต่อเนื่อง เช่น Kosunen et al., (2010)

2.5.7) อื่นๆ

สถานะทางสังคมมีความสัมพันธ์กับมะเร็งกระเพาะอาหาร ผู้ที่ขาดการศึกษา น้อย มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารอย่างน้อย 2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่มีอันจะกิน (Hansson et al., 1994; Brown et al., 1998; Van Loon et al., 1998) ซึ่งอาจจะมาจากลักษณะอาชีพ และการบริโภคอาหาร การมีพี่น้องอยู่ด้วยกันหลายคนในวัยเด็ก ห้องนอนแออัด ทำให้มีโอกาสติดเชื้อ *H. Pylori* และการมีครอบครัวใหญ่ มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร (Haussen et al., 1994; Blaser et al., 1995)

2.6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก

2.6.1) Human papilloma virus (HPV)

ได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ ระหว่างมะเร็งปากมดลูกและการร่วมเพศมาเป็นเวลาหลายศตวรรษแล้ว เริ่มตั้งแต่ Rigoni-Stern et al., (1842) รายงานถึงความแตกต่างของอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกในผู้หญิงที่แต่งงานแล้วกลุ่มแม่ชีที่เมือง Veroma ประเทศอิตาลี ค.ศ.1842 ต่อมาได้พบว่ามะเร็งปากมดลูกมีพฤติกรรมทางระบาดวิทยาคล้ายโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ทั้งหลาย คือ พบได้ในกลุ่มคนที่มีการร่วมเพศสัมพันธ์กันหลายๆ คนหรือฝ่ายชายมีความสำส่อนทางเพศ ซึ่งไปสู่การศึกษาถึงสาเหตุที่ถูกถ่ายทอดโดยการร่วมเพศในเวลาต่อมา ระยะเวลาเริ่มพบว่าการติดเชื้อหลังการร่วมเพศเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดมะเร็งปากมดลูก เช่น เชื้อไวรัสชื่อ Herpes simplex type 2 (HPV2) (Munoz et al., 1989) แต่ความสัมพันธ์ของเชื้อตัวนี้กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกยังไม่สามารถอธิบายได้ ต่อมาจึงให้ความสนใจกับไวรัสกลุ่ม Human papilloma virus (HPV) มากขึ้น ซึ่งข้อมูลจากห้องปฏิบัติการและทางระบาดวิทยาแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง HPV และมะเร็งปากมดลูกนั้นเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ นอกเหนือจากการติดเชื้อจากการร่วมเพศแล้วยังมีปัจจัยอื่นที่เชื่อว่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วย ได้แก่ และการลดภูมิคุ้มกันของร่างกาย เป็นต้น

ลักษณะทางคลินิกเมื่อมีการติดเชื้อ HPV (Human papilloma virus (HPV))

โดยทั่วไปเมื่อมีการติดเชื้อ HPV ที่ปากมดลูกผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการ แต่เมื่อระยะเวลานานเข้า มักจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเซลล์เยื่อของปากมดลูกและช่องคลอด จนทำให้ตรวจพบความผิดปกติได้จากการตรวจทางเซลล์วิทยา (Cytology) เมื่อระยะเวลานานๆ ไปอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงที่ปากมดลูกเป็นหูดหงอนไก่ (Condyloma) ซึ่งอาจมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าหรือต้องใช้

กล้องโคลโปสโคป (Colposcope) ส่งดูจึงจะมองเห็น ต่อมาอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อเมดลูกเป็นลักษณะพิเศษที่เรียกว่า Subclinical papillomavirus infection (SPI) และเป็น Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

2.6.2) การศึกษาทางนิเวศวิทยา (Ecological studies)

จากการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการพบ HPV6/11 และ 16-18 ในเซลล์ปากมดลูกที่ได้จากผู้หญิงปกติอายุ 20 – 29 ปี พบว่า HPV 16-18 ในประเทศเดนมาร์กสูงกว่าในกรีนแลนด์ 1.5 เท่า แต่ในทางตรงกันข้ามอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกในกรีนแลนด์สูงกว่าความชุกของการติดเชื้อ HPV type 6, 11, 16 และ 18 ในประชากรปกติ ในสองแห่งพบว่า HPV 16 และ 18 จะมีความชุกสูงในกลุ่มประชากรที่มีอัตราเสี่ยงสูง (Villa & Franco, 1989) และความชุกของการติดเชื้อ HPV จะไม่สัมพันธ์กับจำนวนคู่วัยเพศ อายุ เมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรก การสูบบุหรี่ การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ซึ่งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของมะเร็งปากมดลูก

2.6.3) ปัจจัยทางเพศสัมพันธ์ (Sexual Factor)

ปัญหาเกี่ยวกับเพศสัมพันธ์ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับมะเร็งปากมดลูกนั้น ได้มีการศึกษามากมายมีข้อมูลทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับเรื่องนี้มาเป็นระยะๆ รายงานในระยะเวลาแรกๆ ที่ศึกษาเกี่ยวกับปัญหาเรื่องเพศสัมพันธ์มักจะให้ความสนใจไปที่สภาพสมรส และประวัติการเจริญพันธุ์ แต่ในระยะหลังๆ นี้ความสนใจจะเน้นไปที่สองปัญหาใหญ่ คือ จำนวนคู่วัยเพศโดยไม่คำนึงถึงสภาพสมรส อีกปัจจัยก็คือ อายุเมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรก การเปรียบเทียบข้อมูลและผลการศึกษาจากทั้งสองปัจจัยนี้ค่อนข้างลำบากทั้งด้านการเก็บข้อมูลและสถิติ

ในระยะหลังปี ค.ศ. 1980 ที่ผ่านมานี้ มีการศึกษาทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับปัจจัยทางเพศสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งปากมดลูกไว้หลายแห่ง Harris (1980) ศึกษาที่ประเทศอังกฤษ Reeves et al., (1985) ศึกษาที่ประเทศปานามา Clarke et al., (1985) ศึกษาที่ประเทศแคนาดา LaVecchia et al., (1986b) ศึกษาที่ประเทศอิตาลี Brinton et al., (1987) ศึกษาที่ประเทศสหรัฐอเมริกา

จากการศึกษา Harris (1980) ที่เมืองออกซ์ฟอร์ดประเทศอังกฤษ เป็นการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมทำในผู้ป่วยที่เป็น Dysplasia หรือ Carcinoma in situ (CIS) 190 รายและกลุ่มควบคุม (Control) เป็นผู้ป่วยที่มารักษาตัวในโรงพยาบาล 422 ราย พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างการเกิด Dysplasia และ CIS กับอายุเมื่อร่วมเพศครั้งแรก และจำนวนคู่วัยเพศ แต่เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยสองชนิดนี้ทีละอย่างแล้วเริ่มมีการร่วมเพศครั้งแรก (โดยมีอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ RR 6.1) ในผู้ที่มีคู่วัยเพศตั้งแต่ 6 คนขึ้นไปเทียบกับผู้ที่มีคู่วัยเพศหนึ่งคนหรือไม่มีเลย แต่ถ้าเอาอายุเมื่อร่วมเพศครั้งแรกเป็นหลักจะไม่พบ RR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเลย จากการศึกษาโดยวิธีเชิงพหุ (Multivariate logistic model) จะพบว่ามี Confounder ระหว่างอายุ จำนวนคู่วัยเพศ ประวัติการตั้งครรภ์นอกสมรส ประวัติการทำแท้ง การสูบบุหรี่ จำนวนปีของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด จำนวนปีของการใช้วัสดุสอดใส่

ไปในช่องคลอดเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ ในการศึกษานี้มิได้ปรับในเรื่องการได้รับการตรวจมะเร็งมาก่อนหรือไม่ ซึ่งอาจมีข้อแตกต่างในกลุ่มผู้ป่วยเป็นโรค (Cases) และกลุ่มควบคุม (Control)

การศึกษาในประเทศปานามา Reeves et al., (1985) ศึกษาโดยเลือกกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่เป็นชาวบ้านข้างเคียง 299 ราย ผลการศึกษาก็คล้ายๆ กับของ Harris et al., (1980) แต่ความสัมพันธ์ที่เกี่ยวเนื่องกับจำนวนคู่วมเพศในกลุ่ม CIS อย่างเดียวมีมากกว่าในกลุ่มของ CIS และมะเร็งรวมกัน อัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ในผู้ป่วยที่มีคู่วมเพศตั้งแต่ 4 คนขึ้นไป เทียบกับคนเดียวเท่ากับ 5.0 ในกลุ่ม CIS อย่างเดียวและ 3.5 ในกลุ่ม CIS รวมกับกลุ่มมะเร็งโดยปรับอายุเมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรกแล้ว ความสัมพันธ์กับอายุเมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรกพบได้เฉพาะใน CIS โดยผู้ที่ร่วมเพศครั้งแรกอายุ 16 ปี จะมีอัตราเสี่ยงเป็น 2.7 เท่าของผู้ที่มีการร่วมเพศครั้งแรกเมื่ออายุ 22 ปี ขึ้นไป จากการศึกษาในครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของมะเร็งปากมดลูกกับตรวจมะเร็งระยะแรกและการสูบบุหรี่ แต่ไม่มีข้อมูลเพียงพอเกี่ยวกับเรื่องช่วงระหว่างการตรวจทางเซลล์วิทยาครั้งสุดท้ายและเวลาเริ่มเป็นโรค

การศึกษาของ Clarke ที่เมือง Toronto ประเทศแคนาดา โดยเลือกกลุ่มควบคุมในกลุ่มผู้ป่วยในระยะก่อนมะเร็ง พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับทั้งจำนวนคู่วมเพศและอายุเมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรก ในผู้ป่วยที่มีคู่วมเพศตั้งแต่ 6 คนขึ้นไปจะมีอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ 1.7 การศึกษาครั้งนี้ปรับตัวเลขเกี่ยวกับการศึกษา การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดและประวัติการสูบบุหรี่ด้วย แต่ไม่มีการปรับตัวเลขเกี่ยวกับประวัติการตรวจทางเซลล์วิทยา

การศึกษาในประเทศอิตาลีก็เป็นการศึกษาโดยวิธีมีกลุ่มควบคุมเช่นเดียวกันโดยศึกษาในผู้ป่วยระยะก่อนมะเร็งจำนวน 206 ราย และมะเร็ง 327 ราย กลุ่มควบคุมใช้จำนวน 206 ราย พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกรณีไม่ขึ้นต่อกันหลังจากปรับแต่ละอย่างแล้ว โดยความสัมพันธ์กับอายุเมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรกจะมีในกลุ่มมะเร็งมากกว่ากลุ่ม CIS อัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ในผู้ป่วยที่มีการร่วมเพศครั้งแรกก่อนอายุ 17 ปี เปรียบเทียบกับผู้ที่มีการร่วมเพศครั้งแรกเมื่ออายุ 23 ปี หรือมากกว่าเป็น 5.4 เท่า ในกลุ่มมะเร็งและ 2.4 เท่า ในกลุ่ม CIS และมะเร็ง นอกจากนั้นในกลุ่มมะเร็งยังพบมีความสัมพันธ์กับช่วงเวลาระหว่างอายุเมื่อร่วมเพศครั้งแรกกับอายุเมื่อเป็นโรคหรือได้รับการสัมภาษณ์โดยที่มีการปรับอายุและจำนวนคู่วมเพศแล้วผู้ที่มีช่วงเวลาตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป มีการเพิ่มอัตราเสี่ยงเป็น 6 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่มีช่วงเวลา 20 ปีลงมา ในกลุ่ม CIN พบความสัมพันธ์ได้เช่นกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาครั้งนี้มีการปรับตัวเลขที่พบว่าเป็น Potential confounder เกี่ยวกับอายุ สภาพสมรส อายุเมื่อแต่งงาน การศึกษา สภาพชนชั้น การสูบบุหรี่ จำนวนบุตรที่คลอดครบกำหนด อายุเมื่อคลอดบุตรครั้งแรก การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดประวัติการตรวจทางเซลล์วิทยา และสารอาหารบางชนิด

ในประเทศสหรัฐอเมริกา Brinton ได้ศึกษาจากศูนย์ต่างๆ 5 ศูนย์ เป็นแบบ Multicenter case-control study ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 418 คน และกลุ่มควบคุม 704 คน พบว่าการเกิดมะเร็งปากมดลูกมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับทั้งอายุ เมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรก

และจำนวนคู่ว้มเพศ ผู้ที่มีคู่ว้มเพศ 5–9 คน และ 10 คนขึ้นไปจะมีอัตราเสี่ยงเป็น 3 เท่า ของผู้ที่มีคู่ว้มเพศเพียงคนเดียว ในผู้ป่วยที่มีการร่วมเพศหลังอายุ 22 ปี ในผู้หญิงที่เคยคลอดบุตร 5 คนขึ้นไป จะเพิ่มอัตราเสี่ยงเป็น 2 เท่า เมื่อปรับตัวเลขเกี่ยวกับ Confounders แล้ว ได้แก่ อายุ เชื้อชาติ การศึกษา รายได้ ประวัติการตรวจทางเซลล์วิทยา ประวัติการสูบบุหรี่ การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดจำนวนคู่ว้มเพศ อายุเมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรก และประวัติการติดเชื้อหนองในเทียม

ผลจากการศึกษาทั้ง 5 แห่ง พบว่าการเกิดมะเร็งปากมดลูกจะมีความสัมพันธ์กับจำนวนคู่ว้มเพศในทั้ง CIS และระยะมะเร็ง ส่วนอายุเมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรกนั้น พบว่า มีความสัมพันธ์กับ CIN

ถ้าสาเหตุใหญ่ของมะเร็งปากมดลูกมาจากสารที่ถ่ายทอดทางเพศสัมพันธ์จริงจำนวนคู่ว้มเพศและอายุ เมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรกถือว่าเป็นตัวส่งเสริมให้มีการเกิดโรคนี้ จำนวนคู่ว้มเพศจะบ่งบอกถึงโอกาสที่ผู้ป่วยมีมากน้อยแค่ไหนที่จะได้รับสาร ซึ่งเป็นสาเหตุจากผู้ที่มีการติดเชื้ออยู่แล้วและอายุเมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรกบ่งบอกถึงอายุเมื่อมีการสัมผัสกับสารที่เป็นสาเหตุเป็นครั้งแรก ในประชากรบางกลุ่มถึงแม้จะมีคู่ว้มเพศมากก็ไม่พบว่าการเพิ่มอัตราเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ ถ้าคู่ว้มเพศของผู้หญิงคนนั้นมีความล่าช้าทางเพศมาก ซึ่งมีโอกาสได้รับเชื้อและสารที่เป็นสาเหตุ ดังนั้นจึงเป็นที่คาดหมายว่าเมื่อสามารถปรับตัวเลขเกี่ยวกับสารที่เป็นสาเหตุจริงๆ แล้วจำนวนคู่ว้มเพศอาจไม่มีความสำคัญนัก

จากผลการศึกษาของ Brinton อายุเมื่อร่วมเพศครั้งแรกไม่มีผลต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกมากนัก เขาพบว่าผู้หญิงที่มีคู่ว้มเพศสี่คนหรือมากกว่าก่อนอายุ 17 ปี หรือในช่วงอายุ 17 หรือ 19 ปี ไม่ได้เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก นั้นแสดงว่าคู่ว้มเพศทั้งหลายของผู้หญิงเหล่านั้นอยู่ในกลุ่มผู้ชายที่มีอัตราเสี่ยงต่ำ จากการศึกษาที่เมือง Los Angeles ประเทศสหรัฐอเมริกา พบมีการเพิ่มอัตราเสี่ยงเกี่ยวกับจำนวนคู่ว้มเพศก่อนอายุ 20 ปี ทั้งในพวกลาตินและไม่ใช่ลาตินแต่พบได้ในพวกที่ไม่ใช่ลาตินมากกว่า แต่หลังจากอายุ 20 ปี แล้วไม่พบอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นสิ่งที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งจากการศึกษานี้ก็คือ ช่วงเวลาระหว่างการมีประจำเดือนครั้งแรกและอายุเมื่อมีการร่วมเพศโดยสม่ำเสมอแต่ตัวแปรทั้ง 3 ชนิดนี้มีความสัมพันธ์กันอย่างมาก

2.6.4) ปัจจัยเกี่ยวกับเพศชาย (Male Partner)

ประวัติทางเพศสัมพันธ์ของฝ่ายชายที่ไปมีผลต่ออัตราเสี่ยงในฝ่ายหญิง ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก (Graham et al., 1980; Graham et al., 1982; Li et al., 1982; Smith et al., 1980; Zunzunegui et al., 1986) การศึกษาที่น่าสนใจ ได้แก่ การมีอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกและมะเร็งอวัยวะเพศชายสูงในบางประเทศ จากผลการศึกษา 3 แห่ง พบว่า ภรรยาของผู้ชายที่เป็นมะเร็งของอวัยวะเพศชายมีอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้นเป็น 3.6 เท่า ผลจากการศึกษาพบว่าผู้หญิงซึ่งแต่งงานกับผู้ชายซึ่งเคยมีภรรยาที่เป็นมะเร็งปากมดลูกจะมีอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า จาก

การศึกษาสองแห่งที่เปรียบเทียบเรื่องเพศสัมพันธ์ของสามีของผู้หญิงที่เป็นมะเร็งปากมดลูกกับกลุ่มควบคุมพบว่า สามีของผู้หญิงที่มีประวัติเคยมีร่วมเพศและเคยร่วมเพศกับผู้ชายที่เคยมีคู่วร่วมเพศหลายคน (ทั้งสองฝ่ายมีความล่าช้าทางเพศ) นอกจากนั้นยังมีการศึกษาในผู้หญิงที่เป็นมะเร็งทั้งระยะ CIN และระยะมะเร็ง และพบว่าการร่วมเพศกับสามีเพียงคนเดียว แต่สามีมีการร่วมเพศกับผู้หญิง ตั้งแต่ 15 คนขึ้นไป มีอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง 7.8 เท่า

2.6.5) การสูบบุหรี่

ความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับมะเร็งปากมดลูก ได้มีการศึกษามาเมื่อหลายปีมาแล้ว (Winkelstein et al., 1977) ต่อมาได้มีการรายงานจากหลายแห่งจากการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมและการศึกษาไปข้างหน้าแต่ผลการสรุปถึงความสัมพันธ์ยังไม่ชัดเจน นอกจากจะให้ความเห็นว่าอาจเป็น Potential confounder ของตัวแปรอื่น เช่น เรื่องเพศสัมพันธ์ เพราะเห็นว่าการสูบบุหรี่จะมีความสัมพันธ์กับตัวแปรเกี่ยวกับเพศสัมพันธ์ 2 ตัว คือ อายุเมื่อร่วมเพศครั้งแรกและจำนวนคู่วร่วมเพศ จะมีการเพิ่มอัตราเสี่ยงในทุกกรณีแต่เมื่อมีการปรับตัวเลขแล้วอาจมีการลดลงบ้าง จากการศึกษา 2 แห่ง พบว่า มีการเพิ่มอัตราเสี่ยงเป็น 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบผู้ที่สูบบุหรี่กับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่และความสัมพันธ์มีลักษณะเป็นแบบเพิ่มตามขนาด (Dose-response) การศึกษาที่ Los Angeles พบการเพิ่มอัตราเสี่ยงทั่วไปทั้งในกลุ่มลาตินและไม่ใช่ลาตินมีเพียงการศึกษา 2 แห่ง เท่านั้นที่ไม่พบความสัมพันธ์ อันนี้ การศึกษาไปข้างหน้า จากหลายๆ แห่งก็พบความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งปากมดลูกกับการสูบบุหรี่เมื่อสรุปผลจากการศึกษาในหลายๆ แห่งแล้วพบว่าเมื่อมีการปรับตัวเลขเกี่ยวกับอายุเมื่อร่วมเพศครั้งแรกและจำนวนคู่วร่วมเพศแล้วผู้ที่สูบบุหรี่จะมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกเป็น 2 เท่า ของผู้หญิงที่ไม่สูบบุหรี่ (Marshall et al., 1983; Sasson et al., 1985; Schiffman et al., 1987)

2.6.6) ยาเม็ดคุมกำเนิด (Oral Contraceptives)

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก ยังเป็นปัญหาที่ยังมีข้อโต้แย้งกันอยู่เนื่องจากว่าตัวแปรที่สำคัญเกี่ยวกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด มักจะเกี่ยวข้องโดยตรงกับตัวแปรที่สำคัญเกี่ยวกับเรื่องเพศสัมพันธ์ อันได้แก่ จำนวนคู่วร่วมเพศทั้งในผู้หญิงและของสามีด้วย อายุเมื่อมีการร่วมเพศครั้งแรก และประวัติการตรวจทางเซลล์วิทยามาก่อน นอกจากนั้นในการศึกษาแต่ละแห่งยังมีการปรับตัวเลขเกี่ยวกับ Confounders และจัดกลุ่มที่แตกต่างกัน การศึกษาในระยะแรกๆ จะไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจน แต่ในระยะหลังๆ จากการศึกษแบบมีกลุ่มควบคุมและการศึกษาไปข้างหน้า จะพบความสัมพันธ์เกิดขึ้น จากการศึกษาใน 2 แห่ง พบว่า มีการเพิ่มอัตราเสี่ยงเป็น 2 เท่า ในผู้ป่วยที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด 10 ปี หรือมากกว่า แต่การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดโดยที่ไม่ได้ปรับตัวเลขที่เกี่ยวกับการตรวจทางเซลล์วิทยาไว้ และ Irwin ยังพบว่าการเพิ่มอัตราเสี่ยงพบเฉพาะในผู้หญิงที่กำลังใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอยู่เท่านั้น

จากการศึกษาห้วแห่งในผู้ที่เป็นมะเร็งปากมดลูก ในจำนวนสามแห่งพบมีการเพิ่มอัตราเสี่ยงและเป็นแบบเพิ่มตามขนาดด้วยในการศึกษาทั้งหมดนี้ ได้มีการปรับตัวเลขเกี่ยวกับการตรวจทางเซลล์วิทยา นอกเหนือจากตัวแปรเกี่ยวกับเพศสัมพันธ์ และ Confounder ต่างๆ แต่การศึกษาของ WHO ไม่ได้ปรับตัวเลขเกี่ยวกับการสูบบุหรี่จะพบความสัมพันธ์สูงในผู้ป่วยที่เคยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด และไม่เคยใช้การคุมกำเนิดชนิดเกราะคั่นกัน (Barrier) เลยหรือในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการติดเชื้อที่อวัยวะเพศหรือมีตกขาว ซึ่งแสดงว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดจะเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกโดยการเพิ่มการออกฤทธิ์ของสารที่เป็นตัวก่อมะเร็งที่ถ่ายทอดโดยการร่วมเพศ การเพิ่มอัตราเสี่ยงนั้นไม่เฉพาะแต่ในมะเร็งชนิด Squamous cell เท่านั้น แต่พบได้ทั่วไปทั้ง Adenocarcinoma และ Adenosquamous carcinoma ด้วย เป็นที่น่าสังเกตว่าได้มีการเพิ่มอัตราการเกิดของ Adenocarcinoma ในผู้หญิงที่มีอายุน้อยๆ โดยเฉพาะที่มีรายงานในช่วงหลังปี ค.ศ. 1970 จากประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งการเพิ่มนี้อาจมาจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดก่อนอายุ 20 ปี ก็ได้ (Munoz & Bosch, 1989; Munoz et al., 1992)

การศึกษาของ Reeves ที่ประเทศปานามา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย CIS 82 ราย และมะเร็ง 67 ราย พบการเพิ่มอัตราเสี่ยงเป็น 2 เท่า ปรับตัวเลขเกี่ยวกับคู่ร่วมเพศ ประวัติการตรวจทางเซลล์วิทยาแล้วถ้าหากมีการปรับตัวเลขเกี่ยวกับช่วงเวลาหลังการตรวจทางเซลล์วิทยาครั้งสุดท้ายจะพบว่าเป็น Confounder อย่างมาก (Reeves et al., 1985)

มีรายงานเกี่ยวกับการศึกษาไปข้างหน้าบ้างและพบอุบัติการณ์ของการเกิด CIS และ Dysplasia สูงในผู้หญิงที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดมากกว่าการใช้ IUD โดยปรับตัวเลขเกี่ยวกับอายุ เชื้อชาติ เศรษฐฐานะ อายุเมื่อตั้งครรภ์ครั้งแรกและจำนวนบุตร

การศึกษาแบบติดตามผู้ป่วย เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของ CIN ในผู้ที่ใช้เม็ดคุมกำเนิดในผู้ป่วย 300 คน ที่เพิ่งติดตามเป็นเวลา 7 ปี ผู้ป่วย 203 คนใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอีก 97 คน ใช้สารคุมกำเนิดชนิดอื่นส่วนใหญ่เป็น IUD จากการวิเคราะห์แบบตารางชีพพบว่าการกลายเป็น CIS ได้เป็น 6 เท่า ในผู้ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ใช้

2.6.7) การคุมกำเนิดโดยวิธีอื่น (Other Contraceptives)

ถ้าสารที่ถ่ายทอดโดยการอักเสบจากเพศสัมพันธ์เป็นสาเหตุใหญ่ของมะเร็งปากมดลูก การใช้การคุมกำเนิดชนิดเกราะคั่นกันน่าจะมีผลในการป้องกัน (Protective effect) ซึ่งข้อสมมุตินี้ได้มีการพิสูจน์จากการศึกษาในหลายๆ แห่งแล้ว เช่น การศึกษาจากออกซ์ฟอร์ด โดยวิธีศึกษาไปข้างหน้า ในผู้หญิง 17,032 คน พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งปากมดลูกต่ำในผู้ที่คุมกำเนิด หลังปรับตัวเลขที่เป็น Potential confounder หลายๆ ตัว แล้วเช่น จำนวนคู่ร่วมเพศ อายุเมื่อร่วมเพศครั้งแรก การสูบบุหรี่ และความถี่ของการตรวจทางเซลล์วิทยา (Wright et al., 1978) เช่นเดียวกับการศึกษาที่ Los

Angeles ในการคุมกำเนิดแบบเกราะกั้น 3 ชนิด ที่ใช้แล้วได้ผลดีที่สุด คือ โฟม คริมหรือเซลล์และถุงยางอนามัย

2.6.8) สารอาหาร

ความสัมพันธ์ระหว่างสารอาหารและมะเร็งปากมดลูก ได้มีการศึกษากันไม่มากนักจากการศึกษาโดยวิธีกลุ่มควบคุมใน CIN และ CIS ในผู้ป่วย 82 ราย และกลุ่มควบคุม 87 ราย ที่นิวยอร์ก โดยศึกษาสารอาหาร 9 ชนิด พบว่ามีความสัมพันธ์เป็นปฏิภาคกลับกับการบริโภควิตามินซี และจากการศึกษาอีกแห่งหนึ่งพบว่าระดับวิตามินซีในเลือดต่ำในกลุ่มผู้ป่วยมากกว่ากลุ่มควบคุม และพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยจะมีการบริโภควิตามิน A และ Retinol binding protein น้อยกว่ากลุ่มควบคุมและระดับของ Cellular binding-protein มีน้อยด้วย (La Vecchia et al., 1984; Palan et al., 1979) การศึกษาอีกแห่งหนึ่งที่ Buffalo เป็นการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมในกลุ่มผู้ป่วยโรงพยาบาลด้วยโรคอื่น 490 ราย พบว่าการบริโภค Cruciferous vegetables และไขมันมากจะทำให้มีการเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกมากขึ้น และการบริโภคเบตาแคโรทีน (beta-carotene) มากจะทำให้อัตราเสี่ยงลดลง ทั้งนี้ หลังจากปรับตัวเลขเกี่ยวกับประวัติการแต่งงานและการสูบบุหรี่แล้วโดยไม่พบความสัมพันธ์กับวิตามินซี (Romney et al., 1985) ระดับของวิตามินเอจะต่ำในผู้ป่วยที่เป็น CIN มากกว่ากลุ่มควบคุมแต่ไม่พบความแตกต่างในวิธีการบริโภคอาหารจากการศึกษาโดยวิธีกลุ่มควบคุมที่ประเทศอิตาลี ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 191 คน และกลุ่มควบคุม 191 คน พบความสัมพันธ์เป็นปฏิภาคกลับอย่างมากกับการบริโภคเบตาแคโรทีนแต่ไม่พบความสัมพันธ์กับเรตินอยด์ (Retinoids) หลังจากควบคุม Potential confounder แล้ว (Romey et al., 1981) การขาดสารกรดโฟลิก (Folic acid) ก็อยู่ในข่ายสงสัยว่าจะมีความสัมพันธ์กับมะเร็งปากมดลูก โดยเฉพาะในผู้ที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดด้วย (Butterworth et al., 1982) กล่าวโดยสรุป จากข้อมูลที่ได้พบว่าการมีผลในทางป้องกัน ต่อมะเร็งปากมดลูก ของเบตาแคโรทีน และสารที่ยังพิสูจน์ไม่ได้ที่มีในผักน่าจะมีการศึกษาให้มากขึ้น

2.6.9) ภาวะความต้านทานของร่างกายลดลง (Immunosuppressive)

ภาวะความต้านทานของร่างกายลดลง ที่เกิดจาก Primary immunodeficiency ที่เกิดขึ้นโดยการไ้ยา นำไปสู่การเพิ่มอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อจากไวรัสโดยเฉพาะ HSV2 และ HPV และนำไปสู่การเกิดมะเร็ง จากการทดลองในสัตว์พบว่ายาที่เป็นตัวลดความต้านทานของร่างกายจะทำให้เกิดการติดเชื้อและทำให้ไวรัสที่เป็นตัวก่อมะเร็งมีฤทธิ์มากขึ้น อย่างไรก็ตามกลไกอันนี้ยังไม่ได้มีการศึกษาที่ชัดเจนนัก แต่อย่างน้อยในกลุ่มผู้ป่วย 3 ประเภทที่พบมีภาวะความต้านทานของร่างกายต่ำ มีการเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งมากขึ้น ได้แก่ ในผู้ป่วยที่ได้รับไตเทียม (Renal transplant patients) และได้รับยาที่ลดความต้านทานของร่างกาย หรือกลุ่มผู้ป่วยอื่นได้รับยาชนิดนี้ ในผู้ป่วยมะเร็งหลังการรักษาแล้วโดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยอื่นที่ได้รับยาที่ลดความต้านทานของร่างกายและในหญิงตั้งครรภ์ (Anon, 1968; Fraumeni & Hoover, 1977)

2.6.10) ผู้ป่วยมะเร็ง

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดอื่นอยู่แล้วจะมีการเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วย เพราะมีการลดความต้านทานของร่างกายโดยโรคมะเร็งเอง โดยเคมีบำบัดหรือสาเหตุร่วมอื่นๆ เช่น จากรายงานหลายๆ แห่งที่เป็นมะเร็งทิวติงหรือเป็นมะเร็งหลายๆ ชนิด จะพบการเกิดร่วมกันระหว่าง มะเร็งปากมดลูกกับมะเร็งปอด กล้องเสียง ช่องปาก และหลอดคอแสดงถึงการมีสาเหตุร่วม คือ การสูบบุหรี่จากการศึกษาโดยวิธีศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วย Hodgkin disease ยังพบมีการเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกโดยมีอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ 2.1 ($P < 0.01$) แต่ยังไม่มีการศึกษาที่โยงไปถึงการติดเชื้อ HPV ในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย (Schneider et al., 1983; Porreco et al., 1975; Kaldor et al., 1987)

2.6.11) การตั้งครรภ์

ในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ ถือว่ายังอยู่ในภาวะภูมิคุ้มกันด้านทานของร่างกายลดลง (Transient immunosuppression) และถือว่ามีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้นตามจำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ จากการศึกษาโดยวิธีมีกลุ่มควบคุมขณะตั้งครรภ์พบมีการเพิ่มอัตราการติดเชื้อ HPV มากขึ้นจากการศึกษาโดยวิธี DNA hybridization โดยเฉพาะ HPV type 16 (Munoz & Borch, 1989) กล่าวโดยสรุปก็คือ ผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันด้านทานของร่างกายลดลง จะมีการเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก บางทีเกิดจากการเพิ่มการติดเชื้อ HPV ด้วย

2.6.12) การติดเชื้ออย่างอื่นนอกเหนือจาก HPV

การติดเชื้อต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก ได้มีการศึกษากันมากและเป็นเวลานานแล้ว เริ่มตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1942 Levin และผู้ร่วมงานพบอุบัติการณ์ของการเป็นซิฟิลิสถึง 3.5 เท่า ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกมากกว่าผู้ที่เป็นมะเร็งชนิดอื่นและสันนิษฐานว่ารอยโรคของซิฟิลิสบริเวณปากมดลูกและปากช่องคลอดที่ได้รับการกระตุ้นบ่อยๆ จะเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งขึ้นในบริเวณเหล่านี้ (Levin et al., 1942)

ต่อมาได้มีความสนใจเกี่ยวกับเชื้อไวรัสชนิด Herpes simplex virus type (HSV2) กันมากแต่ยังหาข้อสรุปถึงการเกี่ยวข้องกับสาเหตุไม่ได้ ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับแอนติบอดี (Antibodies) ของ HSV2 พบมากในผู้ป่วยกว่ากลุ่มควบคุม แต่สรุปผลลำบากเพราะไม่มีการทดสอบทางซีโรวิทยา (Serological test) ที่แน่นอนต่อ HSV2 จริงๆ ส่วนใหญ่จะใช้ร่วมกันระหว่าง HSV1 และ HSV2 (Vonka et al., 1987)

จากการศึกษาที่ Los Angeles สหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาหาแอนติบอดี ต่อ HSV2 โดยวิธี Radioimmunoassay ในผู้ป่วยที่เป็น CIN, CIS และมะเร็งรวม 181 คน และกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ป่วยโรงพยาบาล 130 คนพบว่ามีการเพิ่มอัตราเสี่ยงของมะเร็งปากมดลูกระยะต่างๆ ในผู้ป่วยที่มี HSV2 ระดับแอนติบอดีเหมือนกัน ทั้งในผู้ป่วยที่มีคู่ร่วมเพศหนึ่งคนหรือยังไม่ได้ร่วมเพศและผู้ที่มิ

ร่วมเพศ 2 คนขึ้นไป แสดงให้เห็นว่าอัตราเสี่ยงเกี่ยวข้องกับ HSV2 ไม่ขึ้นอยู่กับจำนวนคู่วร่วมเพศ ได้ (Munoz et al., 1975)

จากการศึกษาในโครงการ Multicounty cases – control study ประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 428 ราย และกลุ่มควบคุม 947 ราย โดยการวัด Neutralizing antibody ต่อ HSV2 และศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับเพศสัมพันธ์ พบว่าผู้ป่วยที่มี HSV2 Antibody มี Odd Ratio 1.4 ($P < 0.01$) โดยปรับตัวเลขเกี่ยวกับจำนวนครั้งของการแต่งงานและอายุเมื่อร่วมเพศครั้งแรกแล้ว ในการศึกษาโดยวิธีการศึกษาไปข้างหน้าในผู้หญิง 100,000 คน ติดตามดูการเกิดมะเร็งปากมดลูกโดยการเจาะซีรัมเมื่อเริ่มติดตามและเมื่อเป็นมะเร็งแล้วตรวจโดยวิธี Neutralizing และ Type 2 specific antibody นำอุบัติการณ์ของ Antibody เปรียบเทียบกันในกลุ่ม CIN, CIS กลุ่มมะเร็งและกลุ่มควบคุมไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ HSV2 กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก แต่เนื่องจากจำนวนผู้ที่เป็นมะเร็งน้อย จึงสรุปได้ลำบาก (Vonka et al., 1984; Kremer et al., 1986) จากการศึกษาในระยะหลังๆ ในอออสเตรเลียนพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อจากปากมดลูกในผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ พบว่ามีการเพิ่มอุบัติการณ์ของ CIN นอกเหนือจากผลการศึกษาทางระบาดวิทยาแล้ว ยังไม่มีผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการที่พอจะสรุปได้ชัดเจนว่า การติดเชื้อ HSV2 เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูก การศึกษาทางห้องปฏิบัติการควบคู่ไปกับระบาดวิทยา ยังมีข้อมูลจำกัดเกินไปที่จะสรุป

การติดเชื้อชนิดอื่นก็มีการศึกษากันบ้างและพบความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการติดเชื้อ *Trichomonas vaginalis* และ *Candida albicans* กับการเกิด CIN แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับระยะมะเร็ง จากการศึกษาที่สหรัฐอเมริกาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการติดเชื้อ Non-specific genital infection กับโรคมะเร็งปากมดลูกโดยการศึกษาวิธีมีกลุ่มควบคุม จากการศึกษาโดยวิธี Serology พบมีการเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่มีแอนติบอดี ต่อ *Chlamydia trachomatis* หลังจากปรับตัวเลขเกี่ยวกับเชื้อชาติ สภาพสมรสจำนวนบุตร จำนวนคู่วร่วมเพศและประวัติการติดเชื้อกามโรคแล้ว

ในทางตรงกันข้ามไม่พบความสัมพันธ์กับ Neutralizing antibody ต่อ HSV2 จากการศึกษาโดยการวัด Antibody ต่อ HSV2, HSV1 Cytomegalovirus (CMV) และ Epstein-Barr virus ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูก 57 ราย และเป็น Genital wart 58 ราย เทียบกับกลุ่มควบคุม 109 ราย โดยเทียบ อายุ เพศ และเศรษฐกิจฐานะ ทำการศึกษาที่ Cali ประเทศโคลัมเบีย ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัย เกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการมีแอนติบอดีต่อ Herpes virus ทั้ง 4 ชนิดนี้ในทั้ง 3 กลุ่มจะพบระดับของ HSV2 สูงเล็กน้อยในผู้ที่เป็นมะเร็งมากกว่าในกลุ่มที่มีหูดบริเวณอวัยวะเพศและกลุ่มควบคุม ซึ่ง CMV จะแยกได้ง่ายกว่า HSV 2 ในผู้ป่วยที่มาตรวจรักษาที่คลินิกโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และพบมี Titer สูงและอยู่นาน

จากการศึกษาโดยวิธีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยที่มี CIN โดยการเพาะเชื้อหรือย้อมพิเศษจากสารเหลวจากปากมดลูก ไม่พบความแตกต่างเกี่ยวกับเชื้อ HSV 2, CMV, *Chlamydia trachomatis*,

Neisseria gonorrhoeae, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma Hominis*, *Candida albicans* และเชื้ออื่นๆ (Guijon et al., 1985; Herrero et al., 1989; Laveccchia et al., 1986a; Schachter et al., 1982)

จากหลักฐานทางระบาดวิทยาแสดงว่าจำนวนคู่วัยเพศทั้งในผู้หญิงและชายที่มากขึ้น การร่วมเพศครั้งแรกเมื่ออายุน้อย (เช่น น้อยกว่า 16 ปี) การสูบบุหรี่ การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดระยะยาว (เช่น มากกว่า 10 ปี) ภาวะความต้านทานของร่างกายต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดมะเร็งปากมดลูก แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยเหล่านี้ทำอะไร และมีความรุนแรงแค่ไหนนั้นยังไม่สามารถสรุปได้จนกว่าจะค้นพบสารที่ติดต่อ โดยเพศสัมพันธ์ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ก่อน สารอาหารบางชนิดมีผลในการป้องกันโรคมะเร็งชนิดนี้ได้

2.7 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

ได้มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม แต่บางปัจจัยก็ยังไม่ยืนยันหลายปัจจัยที่ยืนยันแน่นอนว่าเป็นปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยที่เชื่อว่ามีผลสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมค่อนข้างชัดเจน ได้แก่ ประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว ความสูง การมีก้อนในเต้านม หรือมีความผิดปกติที่เต้านม มีบุตรคนแรกเมื่ออายุมาก หมดประจำเดือนช้า ระดับฮอร์โมน เริ่มเป็นประจำเดือนเร็ว BMI เป็นต้น

ปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านม ได้แก่ การใช้ยาคุมกำเนิด การดื่มสุรา การออกกำลังกาย การให้นมบุตร

ปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านม แต่เหตุผลสนับสนุนยังอ่อนมาก เช่น การบริโภคอาหารต่างๆ การแท้งบุตร การสูบบุหรี่ การใช้ยาคุมกำเนิดในอดีต การสัมผัสกับเครือข่ายแม่เหล็ก ได้แก่ การใช้ยาคุมกำเนิด การดื่มสุรา การออกกำลังกาย การให้นมบุตร

2.7.1) ยาสูบ (Tobacco)

โดยภาพรวมไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับมะเร็งเต้านม (Palmer and Rosenberg, 1993; Laden and Hunter, 1998) แม้ว่าจะมีบางการศึกษาพบความสัมพันธ์เล็กน้อย (Snedeker and Diaugustine, 1992; Laden and Hunter, 1998; Welp et al., 1998)

2.7.2) พฤติกรรมการบริโภคอาหาร

อาหารไขมัน จากหลายการศึกษา ไม่พบความสัมพันธ์อย่างชัดเจนเกี่ยวกับอาหารไขมันกับมะเร็งเต้านม ได้มีการศึกษามากมายได้ แต่ผลการศึกษายังไม่เป็นไปในทางเดียวกัน เช่น จากการศึกษาแบบ Case-control 12 เรื่อง พบสัมพันธ์เป็น 1.35 เท่า ในคนทั่วไป และ 1.48 เท่าในสตรีที่หมดประจำเดือน (Howe et al., 1990) Hunter et al., 1996 ได้วิเคราะห์จาก Cohort study แบบ pooled analysis จากผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 4980 ราย จากสตรีทั้งหมด 337,819 คน ไม่พบความสัมพันธ์ของไขมันที่บริโภคกับมะเร็งเต้านม

ได้มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการบริโภคอาหารชนิดต่างๆ กับการเป็นมะเร็งเต้านม เช่น การบริโภคผัก ผลไม้ (Howe et al., 1990; Willett et al., 1999 Trichopoulou, 1995; Zhang et al., 1999) พบว่า ผู้ที่บริโภคผัก ผลไม้ วันละ 5 ครั้ง หรือมากกว่า สามารถลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมได้ ซึ่งแน่นอนว่าอาหารประเภทผัก ผลไม้ มีสารอาหารประเภท Phytochemical, Flavonoids และ Protease inhibitor ซึ่งมีบทบาทในการลดความเสี่ยง

2.7.2.1) อาหารกากใย (Fiber intake)

มีการตั้งสมมติฐานว่า อาหารกากใยจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม ได้มีการศึกษามากมาย แต่ก็ยังไม่ยืนยันชัดเจน (Howe et al., 1990; Willett et al., 1999)

2.7.2.2) ธาตุอาหาร (Micronutrient intake)

สารอาหาร โดยเฉพาะวิตามิน A พบว่า เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะในกลุ่มหมดประจำเดือน เช่น ในการศึกษาแบบ Case-control ของ Graham et al., 1982 และในการศึกษาแบบ Pooled analysis จาก Cohort study (Howe et al., 1990) เช่นเดียวกับวิตามิน C, E

2.7.3) ออร์โมน Phytoestrogen

มีการสนใจเป็นอย่างมากถึงความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งเต้านมกับฮอร์โมน phytoestrogen ซึ่งพบในพืช เช่น กลุ่มคนเอเชียบริโภคถั่วเหลืองเป็นจำนวนมาก ก็พบว่า มีอุบัติการณ์โรคมะเร็งเต้านมต่ำ (Fournier et al., 1998) ในการศึกษาแบบ Case-control ในเอเชียก็พบความสัมพันธ์ดังกล่าว แต่บางการศึกษาที่พบแบบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Wu et al., 1998) ส่วนที่อเมริกาและยุโรป ยังไม่สามารถสรุปได้ในประเด็นนี้ เพราะคนส่วนใหญ่ไม่นิยมการบริโภคอาหารประเภทนี้

2.7.4) การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์สุรา (Alcohol)

สุรา ก็เป็นส่วนหนึ่งของอาหารที่บริโภคเข้าไป แม้ว่าจะพบความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมในระดับต่ำ ในการศึกษาแบบ Meta-analysis จาก Cases-control และ Cohort study ก็พบว่ามีความสัมพันธ์ (Longnecker, 1994)

2.7.5) การเจริญพันธุ์ (Reproductive Factor)

♦ อายุเมื่อมีประจำเดือน (Age at menarche)

พบว่า อายุเมื่อเริ่มมีประจำเดือนและหมดประจำเดือนแล้ว สัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งเต้านม โดยพบว่าความเสี่ยงจะลดลงร้อยละ 5 ถึง ร้อยละ 20 ในแต่ละปีที่มีประจำเดือนช้าลง (Hsieh et al., 1990; Kelsey et al., 1993) ซึ่งอธิบายได้ว่าเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเพศมีช้าเร็วต่างกัน

♦ อายุเมื่อเริ่มมีบุตรคนแรก (Age at first birth and parity)

โดยภาพรวม พบว่า สตรีที่มีบุตรมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมน้อยกว่าสตรีที่ไม่เคยมีบุตรและสัมพันธ์ไปกับระยะเวลาตั้งแต่คลอดบุตร จำนวนบุตร เป็นต้น (Kelsey et al., 1993; Adami et al., 1998) สตรีที่คลอดบุตรมาแล้ว 10 – 20 ปี จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมมากกว่าสตรีที่กำลังมีบุตร (Lambe et al., 1994) ซึ่งจะเกี่ยวกับระดับฮอร์โมน

จะเห็นได้ว่าในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาจากต่างประเทศ ส่วนในประเทศไทยเอง ส่วนใหญ่เป็นแบบ Case-control study ส่วนการศึกษาแบบ Cohort Study ได้มีการศึกษาจาก Khon Kaen Cohort Study ไปบ้าง คือการศึกษาในมะเร็งท่อน้ำดี และมะเร็งปากมดลูก แต่ยังเป็นการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย (Sriamporn et al., 2004; Sriamporn et al., 2006; Poomphakwaen et al., 2009) ขณะผู้วิจัยได้เล็งเห็นความสำคัญดังกล่าวจึงได้ทำการศึกษาหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งที่พบบ่อย จำนวน 7 โรค ดังได้กล่าวมาแล้วตอนต้น โดยวิธีการศึกษาอธิบายในบทที่ 3 ต่อไป

บทที่ 3

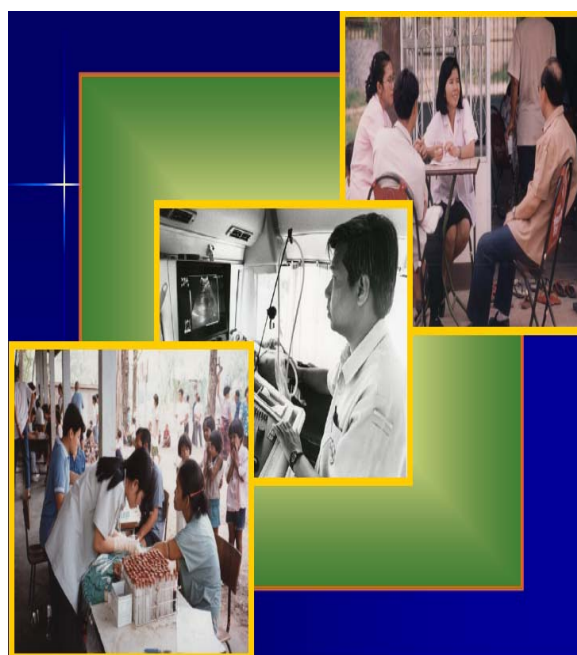
วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาโดยใช้ข้อมูลจาก การศึกษาแบบ Cohort study และทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Nested case-control study within the cohort study โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่พบบ่อย ได้แก่ มะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งช่องปาก มะเร็งกระเพาะอาหาร ที่เข้าอยู่ในโครงการศึกษาระยะยาวแบบไปข้างหน้า จังหวัดขอนแก่น (The Khon Kaen Cohort study) หน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งรวบรวมข้อมูลเข้าสู่โครงการระหว่างปี พ.ศ. 2533- 2544

3.2 รายละเอียด The Khon Kaen Cohort study

โครงการศึกษาระยะยาวแบบไปข้างหน้า จังหวัดขอนแก่น (The Khon Kaen Cohort study) หน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้ดำเนินการในระหว่างปี พ.ศ. 2533-2544 โดยเชิญชวนประชากรที่จัดว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในจังหวัดขอนแก่น ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ได้แก่ประชากรชาย อายุระหว่าง 40 ถึง 69 ปี หญิง อายุระหว่าง 30 ถึง 69 ปี โดยได้ให้บริการตรวจมะเร็งระยะแรกและตรวจร่างกายทั่วไป เมื่อแรกเข้าโครงการ โดยนำหน่วยแพทย์เคลื่อนที่ไปหมู่บ้านต่างๆ ในแต่ละอำเภอ ในจังหวัดขอนแก่น ดังรูปที่ 3 แสดงแผนที่ จังหวัดขอนแก่น ปีละประมาณ 1,000 -3,000 คน ดังรูปที่ 4 แสดงกิจกรรมการออกหน่วยแพทย์เคลื่อนที่ เมื่อสิ้นสุดการรวบรวมข้อมูลเข้าสู่โครงการในปี พ.ศ. 2544 มีประชาชนที่เข้าร่วมในโครงการจำนวนทั้งสิ้น 23,584 คน (ดังแสดงในตารางที่ 1)



รูปที่ 4 ภาพกิจกรรมการออกหน่วยแพทย์เคลื่อนที่

3.2.1) ข้อมูลที่รวบรวมเมื่อแรกเข้าโครงการ ได้แก่

- 1) ข้อมูลทั่วไป เพศ อายุ การศึกษา เศรษฐฐานะ วัน เดือน ปี เกิด ที่อยู่ สถานภาพ สมรส
- 2) ประวัติการบริโภคอาหารชนิดต่างๆ
- 3) การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มประเภทแอลกอฮอล์
- 4) ประวัติเกี่ยวกับการเจริญพันธุ์ (ถามเฉพาะสตรี)
- 5) การตรวจร่างกาย (โดยแพทย์) เช่น ตรวจเต้านม ตรวจร่างกายทั่วไป ตรวจหามะเร็งระยะแรก ชั่งน้ำหนัก ส่วนสูง
- 6) การตรวจ Ultrasound (บางราย เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านบุคลากร)
- 7) เก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่
 - (1) เก็บตัวอย่างอุจจาระเพื่อตรวจหาไข่พยาธิ
 - (2) เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจหาน้ำตาล
 - (3) เก็บตัวอย่างเซลล์ขูดปากมดลูกเพื่อตรวจหามะเร็งปากมดลูกโดยวิธี Pap Smear
- 8) เก็บตัวอย่าง ทางชีววิทยา(Biological Specimen)ไว้สำหรับศึกษาวิจัย ในอนาคต ได้แก่
 - (1) เก็บตัวอย่างเลือด แล้วแยกเก็บเป็น Serum, Buffy coat, Clot
 - (2) เก็บตัวอย่างเซลล์ขูดปากมดลูก (Cervical scrape cell)

การรวบรวมข้อมูลได้สิ้นสุดในปี พ.ศ. 2544 ซึ่งแบบสอบถาม และ ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจ (Biological Specimen) เก็บรวบรวม ที่ หน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผลการตรวจบางอย่างตรวจแล้วเสร็จเมื่อแรกเข้าโครงการ ได้แก่ การตรวจหาไข่พยาธิ ใบไม้ดับในอุจจาระ การตรวจ Pap smear การตรวจน้ำตาลในเลือด การตรวจอัลตราซาวด์ เป็นต้น และได้รายงานผลให้ผู้ร่วมโครงการ (กลุ่ม Cohort) แต่ละคนทราบและรับการปรึกษาหรือรักษาต่อไปตามระบบการส่งต่อสุขภาพของอำเภอนั้นๆ ต่อไป

การรวบรวมข้อมูลเป็นการรวบรวมข้อมูลครั้งเดียวเมื่อแรกเข้าโครงการเท่านั้น ยังไม่มีการชักประวัติซ้ำ ซึ่งทางโครงการวางแผนไว้ว่าหากจะมีการศึกษาต่อไปในอนาคต จะมีการดำเนินการติดตามเฉพาะกลุ่มต่อไป

3.2.2) การติดตามกลุ่ม Cohort

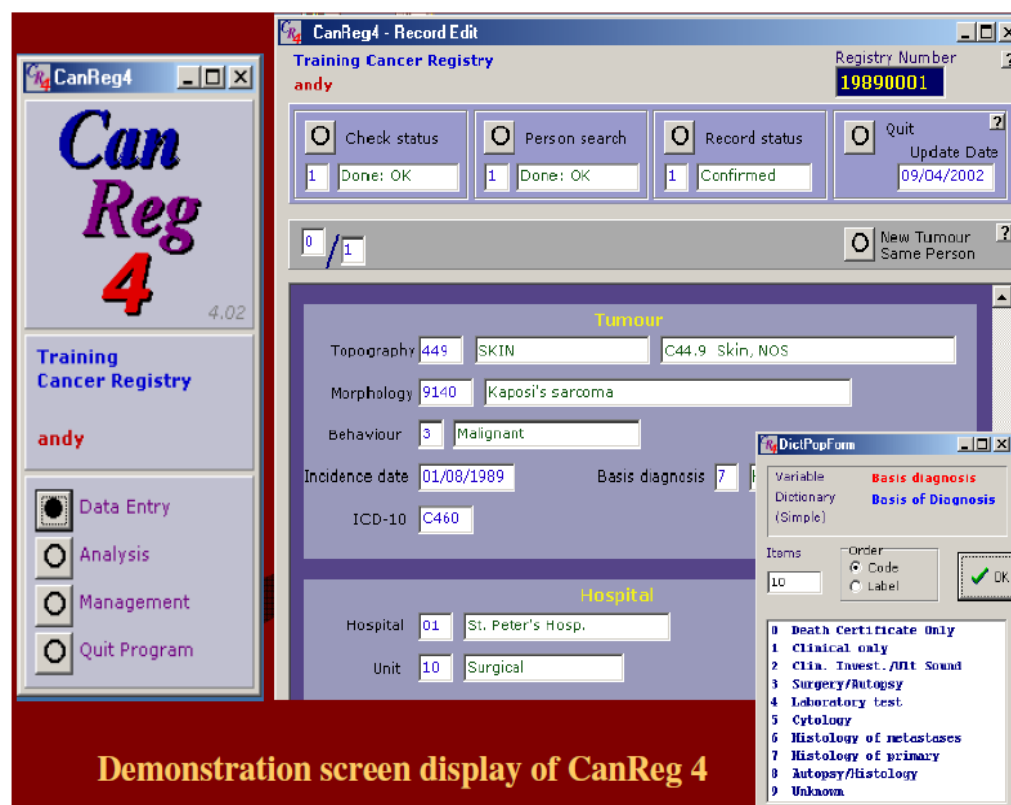
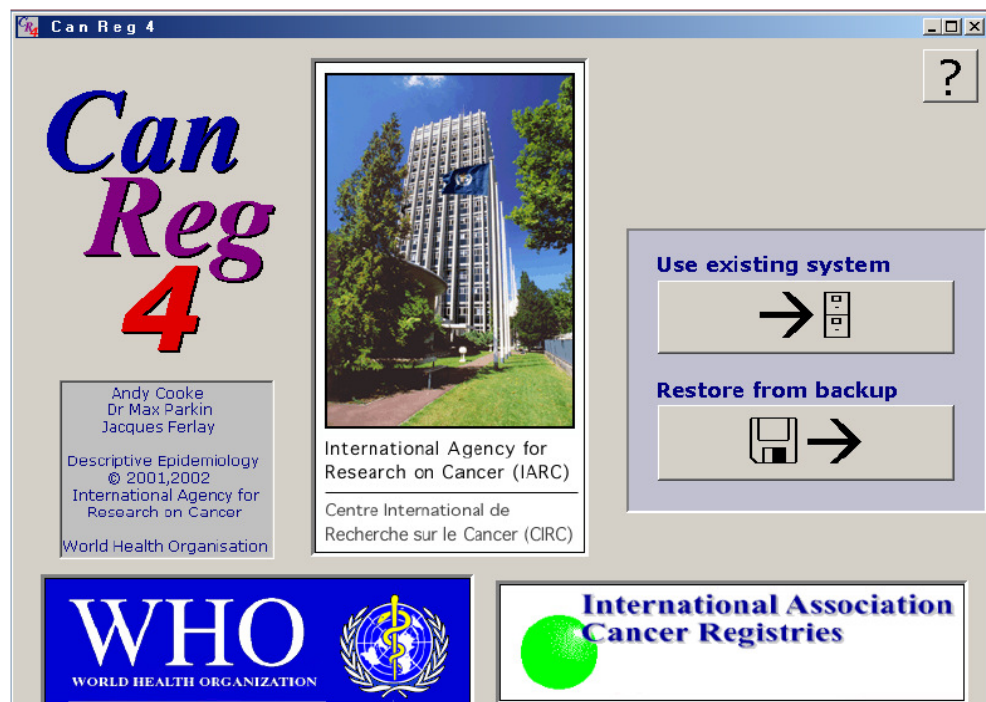
ในการติดตาม (Follow up) กลุ่ม Cohort เพื่อทราบว่า มี Outcome เกิดขึ้นหรือยัง ซึ่ง Outcome ที่สนใจ คือ โรคมะเร็ง ดังนั้นจะดูว่ามีผู้ป่วยเป็นมะเร็งเกิดขึ้นหรือไม่อย่างไร ผู้วิจัยได้ทำการเชื่อมโยงข้อมูลเบื้องต้นกลุ่ม Cohort แต่ละราย เช่น ชื่อ เลขที่บัตรประชาชน ที่อยู่ กับฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งชุมชน จังหวัดขอนแก่น ซึ่งดำเนินการโดย หน่วยทะเบียนมะเร็งชุมชน จังหวัดขอนแก่น ที่ตั้งอยู่ ณ หน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ จังหวัดขอนแก่น เป็นที่ทราบดีว่า หน่วยทะเบียนมะเร็งชุมชน จังหวัดขอนแก่น ดำเนินการรวบรวมข้อมูลได้ระดับมาตรฐานเป็นที่ยอมรับขององค์การอนามัยโลก ผู้ป่วย

มะเร็งทุกรายที่มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดขอนแก่น จะถูกบันทึกอยู่ในฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งนี้ ซึ่งข้อมูลที่รวบรวมในฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งได้แก่ ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยที่สำคัญๆ ดังแสดงในรูปที่ 5 และรวบรวมข้อมูลโดยโปรแกรม CANREG ซึ่งจัดทำโดย IARC ดังแสดงในรูปที่ 6 ดังนั้นจะทำให้ทราบว่า กลุ่ม Cohort มีใครบ้างที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นมะเร็งในเวลาต่อมา

Cancer Registration Form of Khon Kaen Cancer Registry				
Date of Register/...../.....				
Hospital Name		Name Surname		HN
Sex (1) Male (2) Female (3) Unknown	Age Years Months		Birth date/...../.....	
Address Moo (village) Road or Ban		Post Code		
Tambon Add code		District Province		
Marital status : (1) Single (2) Married, widow (3) Monk (4) Not known		Race : (1) Thai (2) Chinese (3) Lao (4) Vietnam (8) Other (9) Not known		
Religion : (1) Buddhist (2) Christ (3) Islam (8) Other (9) Not known		ID num (13 digit) 		
Pathology center name :		Pathology number :		
Date of Diagnosis/...../.....				
Basis of Diagnosis (0) Death certificate only (1) History & Physical exam (2) Endoscopy & Radiology (3) Surgery & Autopsy (no histology) (4) Specific Biochem/Immuno tests (5) Cytology of Hematology (6) Histology of Metastasis (7) Histology of Primary (8) Autopsy with Histology (9) Not known		Topography Morphology	Staging (0) 0 (1) 1, A (2) 2, B (3) 3, C (4) 4, D (5) 2a, B1 (6) 2b, B2 (7) 3a, C1 (8) 2b, C2 (9) Unknown	Extent (1) In situ (2) Localized (3) Local extension (4) Regional lymph node involvement (5) Distant metastasis (8) Not applicable (9) Unknown
				Metastasis (1) Lymph node (2) Bone (3) Liver (4) Lung & Pleura (5) Brain (6) Peritoneum (8) Other (9) Multiple

Treatment		
	Yes	No
Surgery	() 1	() 2
Radiation	() 1	() 2
Chemotherapy	() 1	() 2
Hormone	() 1	() 2
Immunology	() 1	() 2
Other	() 1	() 2
Supportive	() 1	() 2
Follow up	Present () 1 Alive () 2 Death	
Last date :/...../.....	Cause of Death () 1 Malignant () 2 Other	
	Remark 1 Remark 2	
Follow up	Present () 1 Alive () 2 Death	
Last date :/...../.....	Cause of Death () 1 Malignant () 2 Other	
	Remark 1 Remark 2	
Follow up	Present () 1 Alive () 2 Death	
Last date :/...../.....	Cause of Death () 1 Malignant () 2 Other	
	Remark 1 Remark 2	
Follow up	Present () 1 Alive () 2 Death	
Last date :/...../.....	Cause of Death () 1 Malignant () 2 Other	
	Remark 1 Remark 2	

รูปที่ 5 แบบบันทึกข้อมูลทะเบียนมะเร็งชุมชนจังหวัดขอนแก่น



Demonstration screen display of CanReg 4

รูปที่ 6 การรวบรวมข้อมูลโดยโปรแกรม CANREG ซึ่งจัดทำโดย IARC

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้เชื่อมโยงฐานข้อมูลกับฐานข้อมูลประชากรของประเทศ เพื่อทราบสถานะของ กลุ่ม Cohort ว่า ณ ขณะนี้ การมีชีวิตอยู่เป็นอย่างไร (มีชีวิต หรือ เสียชีวิตแล้ว และสาเหตุการเสียชีวิต)

3.3 การจัดการข้อมูล (Data Processing)

ผู้วิจัยได้ดำเนินการจัดการข้อมูลดังนี้

1) ขั้นตอนนำเข้าข้อมูล (Data Entry) นำเข้าข้อมูลจากแบบสอบถามทั้งหมด จำนวน 23,584 ราย ซึ่งเก็บไว้อย่างเป็นระบบ ดังแสดงในรูปที่ 7 ป้อนเข้าคอมพิวเตอร์ โดยระบบการ Scan ข้อมูล และบางส่วนป้อนข้อมูลโดยเจ้าหน้าที่

2) เชื่อมโยงฐานข้อมูล Cohort กับฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งชุมชนจังหวัดขอนแก่น เพื่อติดตามและตรวจสอบว่ามี รายชื่อของกลุ่มตัวอย่างของ Cohort อยู่ในฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งชุมชนจังหวัดขอนแก่นหรือไม่ ถ้ามีแสดงว่าบุคคลนั้นหลังจากเข้ามาในโครงการ Cohort Study แล้วในระยะเวลาต่อมาได้ป่วยเป็นมะเร็ง

3) ทำการยืนยัน (Confirm) การวินิจฉัย Cases โดย ศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมจากเวชระเบียน (Medical records) และปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ และหากมีความจำเป็นอาจต้องติดตามตัวอย่าง case มาวินิจฉัยยืนยัน

4) รวบรวมผลการตรวจอุจจาระ ที่ตรวจหาไข่พยาธิใบไม้ตับ เมื่อแรกเข้าโครงการ ซึ่งดำเนินการตรวจเรียบร้อยแล้ว

5) รวบรวมผลการตรวจ Pap smear ในสตรี เมื่อแรกเข้าโครงการ ซึ่งดำเนินการตรวจเรียบร้อยแล้ว



รูปที่ 7 แบบสอบถามในโครงการ The Khon Kaen Cohort Study ซึ่งเก็บไว้อย่างเป็นระบบ

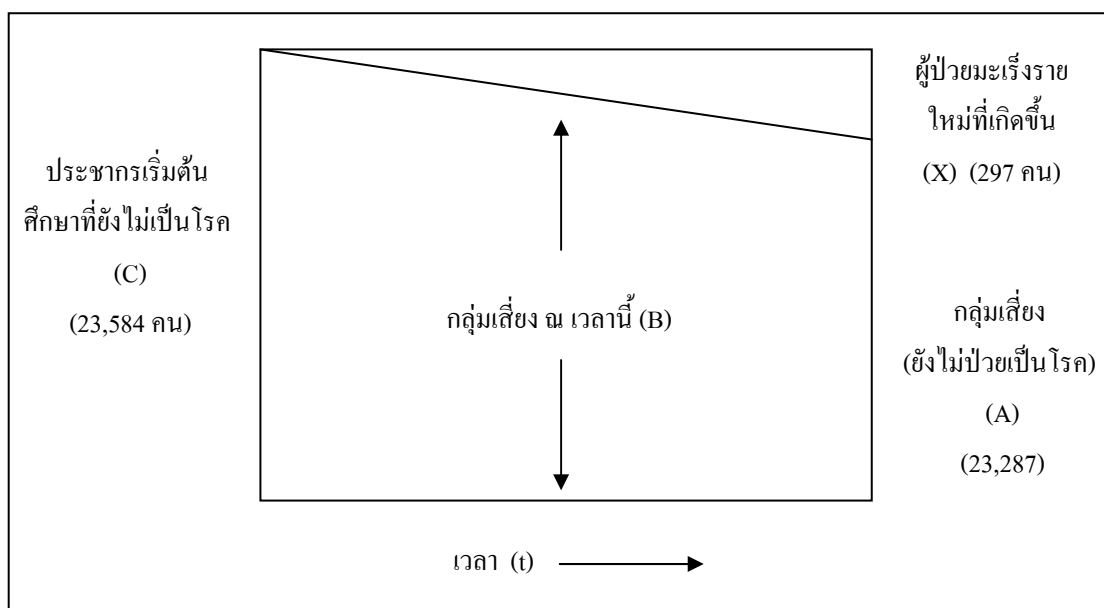
3.4 การเลือก Cases และ Controls (Identify Cases and Controls)

3.4.1) Inclusion Criteria

Cases : เป็นผู้ที่มีความสัมพันธ์ดังนี้ : ผู้ที่มีชื่ออยู่ในฐานข้อมูลการศึกษาระยะยาวแบบไปข้างหน้า จังหวัดขอนแก่น (The Khon Kaen Cohort study) ของหน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่เข้ามาในการศึกษาตั้งแต่ระหว่างปี พ.ศ. 2533 - 2544 และมีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดขอนแก่น และต่อมาได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งช่องปาก มะเร็งกระเพาะอาหาร

Controls : เป็นผู้ที่มีความสัมพันธ์ดังนี้ : ผู้ที่มีชื่ออยู่ในฐานข้อมูลการศึกษาระยะยาวแบบไปข้างหน้า จังหวัดขอนแก่นทุกรายที่ ที่ไม่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดใดๆ ในช่วงที่ทำการวิเคราะห์ข้อมูลในครั้งนี้ คือไม่มีชื่อในฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งชุมชนจังหวัดขอนแก่น และ เป็นผู้ที่ยังมีชีวิตอยู่ขณะทำการวิเคราะห์ข้อมูลครั้งนี้ (โดยวันที่เชื่อมโยงข้อมูลเพื่อทราบสถานการณ์มีชีวิตอยู่ล่าสุดคือวันที่ 4 พฤศจิกายน 2552) ทั้งชายและหญิงกรณีที่ไม่วิเคราะห์โรคมะเร็งที่เป็นได้ทั้ง 2 เพศ ส่วนกรณีที่ไม่วิเคราะห์โรคมะเร็งที่เป็นได้เฉพาะเพศ เลือก Control เฉพาะเพศนั้นๆ เช่น มะเร็งปากมดลูกและมะเร็งเต้านม เฉพาะเพศหญิง

หลักการเลือกกลุ่มควบคุม (Control group) ดังแสดงในรูปที่ 8



รูปที่ 8 แนวทางการเลือก Control ในการศึกษาแบบ Nested case-control study within a closed cohort

3.5 ขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้ใช้ Subjects ที่เข้าเกณฑ์การศึกษา ไม่มีการคำนวณขนาดตัวอย่าง

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป STATA version 10.0 วิธีการทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

1) **สถิติเชิงพรรณนา** ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป ตามลักษณะทั่วไป (เพศ อายุ) การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ ประวัติการป่วยเป็นโรคมะเร็งในครอบครัว และพฤติกรรมการบริโภคอาหาร โดยการนำเสนอในรูปแบบตารางความถี่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในกรณีข้อมูลต่อเนื่อง ส่วนการนำเสนอ ค่าร้อยละ กรณีข้อมูลแจกแจง

2) **สถิติเชิงวิเคราะห์** ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ดังต่อไปนี้

(1) การวิเคราะห์ที่ละเอียด เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดโรคมะเร็งทั้ง 7 ชนิด โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น โดยใช้เทคนิคการถดถอยแบบโลจิสติก (Logistics Regression) เพื่อหาขนาดและทิศทางของความสัมพันธ์ นำเสนอค่าความเสี่ยงการเกิดโรค (Odds Ratio, OR) ช่วงความเชื่อมั่น 95% และค่า p-value จาก Partial likelihood ratio test

- (2) การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดโรคมะเร็งทั้ง 7 ชนิด โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น โดยใช้เทคนิคการถดถอยแบบโลจิสติก (Multiple Logistics Regression) เพื่อหาขนาดและทิศทางของความสัมพันธ์ นำเสนอค่าความเสี่ยงการเกิดโรค (Odds Ratio, OR) ช่วงความเชื่อมั่น 95% และค่า p-value จาก Partial likelihood ratio test
- (3) หาโมเดลในการทำนายโอกาสของการเกิดเป็นมะเร็ง โดยสร้างสมการทำนาย
- (4) โอกาสเกิดมะเร็ง จากปัจจัยที่เกี่ยวข้องในข้อ (2)
- (5) ประเมินประสิทธิภาพของสมการทำนายโอกาสเกิดมะเร็ง โดยใช้ ROC Curves

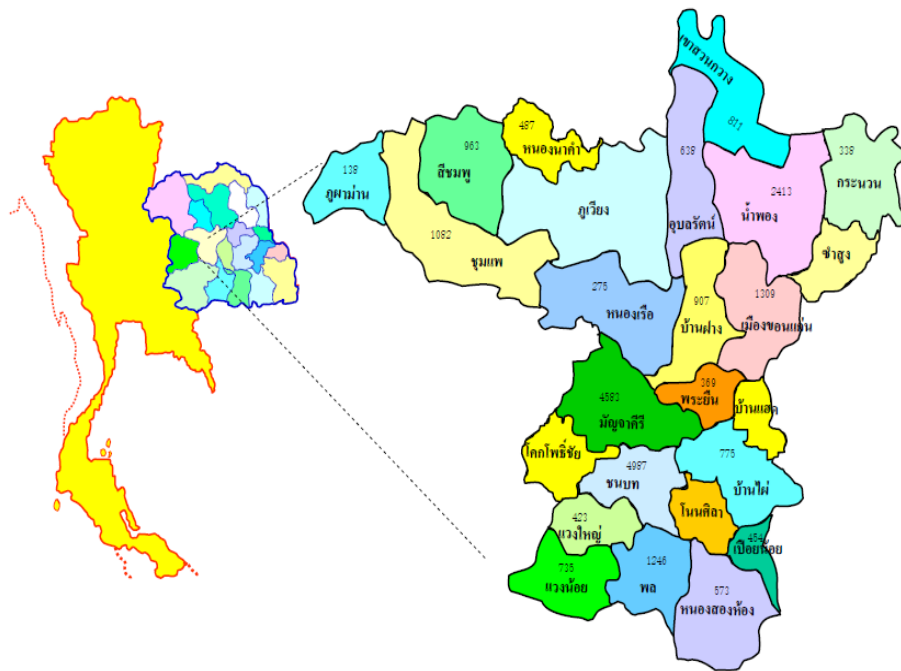
3.7 สถานที่ศึกษา และระยะเวลาในการศึกษา

ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และหน่วยมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยทำการศึกษา ระหว่าง มีนาคม พ.ศ.2551 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2553

บทที่ 4

ผลการศึกษา

ข้อมูล Cohort Study ทั้งหมดมีการกระจายตามเพศ อายุเมื่อแรกเข้าโครงการ และภูมิลำเนา ดังแสดงในตารางที่ 1 ตารางที่ 2 และ รูปที่ 9



รูปที่ 9 จำนวนกลุ่ม Cohort จำแนกตามภูมิลำเนาอำเภอต่างๆ ในจังหวัดขอนแก่น

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่ม Khon Kaen Cohort Study ทั้งหมด จำแนกตาม เพศ และอายุ เมื่อแรกเข้าโครงการ

อายุแรกเข้า โครงการ (ปี)	ชาย		หญิง		รวม	
	จำนวน	%	จำนวน	%	จำนวน	%
30-39	802	10.45	2324	14.61	3126	13.25
40-49	2550	33.23	5517	34.68	8067	34.21
50-59	2844	37.06	5489	34.50	8333	35.33
60-69	1478	19.26	2580	16.22	4058	17.21
Total	7674	100	15910	100	23584	100

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละของกลุ่ม Khon Kaen Cohort Study ทั้งหมด จำแนกตามภูมิลำเนา

รหัสอำเภอ	อำเภอ	จำนวน	%
4001	เมืองขอนแก่น	1,309	5.55
4002	บ้านฝาง	907	3.85
4003	พระยืน	369	1.56
4004	หนองเรือ	275	1.17
4005	ชุมแพ	1,082	4.59
4006	สีชมพู	963	4.08
4007	น้ำพอง	2,413	10.23
4008	อุบลรัตน์	638	2.71
4009	กระนวน	338	1.43
4010	บ้านไผ่	775	3.29
4011	เปือยน้อย	454	1.93
4012	เมืองพล	1,246	5.28
4013	เวียงใหญ่	423	1.79
4014	เวียงน้อย	735	3.12
4015	หนองสองห้อง	573	2.43
4016	ภูเวียง	-	-
4017	มัญจาคีรี	4,583	19.43
4018	ชนบท	4,987	21.15
4019	เขาสวนกวาง	811	3.44
4020	ภูผาม่าน	138	0.59
4021	ซำสูง	-	-
4022	โคกโพธิ์ชัย	78	0.33
4023	หนองนาคำ	487	2.06
4024	บ้านแฮด	-	-
4025	โนนศิลา	-	-
รวม		23,584	100

หลังจากการเชื่อมโยงฐานข้อมูล เรียบร้อยแล้วพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตับ 245 ราย มะเร็งปากมดลูก 61 ราย มะเร็งเต้านม 10 ราย มะเร็งลำไส้ใหญ่ 22 ราย มะเร็งปอด 26 ราย มะเร็งช่องปาก 11 ราย มะเร็งกระเพาะอาหาร 8 มะเร็งรวมทุกชนิดราย 297 ราย

มีผู้ที่เข้าข่ายเป็นกลุ่มควบคุม คือ ไม่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง และยังมีชีวิตอยู่ ณ วันที่ 4 พฤศจิกายน 2552 ทั้งหมดจำนวน 17,449 ราย ซึ่งได้นำจำนวนทั้งหมดนี้เป็นกลุ่มควบคุมในการวิเคราะห์ข้อมูลหาปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งแต่ละชนิด ดังกล่าวข้างต้น ส่วนในมะเร็งปากมดลูก และมะเร็งเต้านม มีสตรีที่เข้าข่ายเป็นกลุ่มควบคุม จำนวน 12,248 ราย

4.1 การวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละตัวแปร (Univariate analysis)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย (Univariate analysis) ของมะเร็งแต่ละชนิดผลเป็นดังนี้ มะเร็งท่อน้ำดีตับ จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 3

พบว่าเพศชายเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับมากกว่าเพศหญิง 3.38 เท่า และพบความเสี่ยงตามอายุ คือ อายุมากขึ้นยังมีความเสี่ยงสูงขึ้น

ดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับคือผู้มีดัชนีมวลกายน้อยมีความเสี่ยงมากกว่า

ประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว มีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การตรวจพบไข่พยาธิใบไม้ตับในอุจจาระ และจำนวนไข่พยาธิที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ประวัติการเคยกินยาฆ่าพยาธิใบไม้ตับก็พบว่ามีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับ

การสูบบุหรี่ พบว่ามีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การดื่มเหล้าขาว เหล้าแดง พบว่ามีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การบริโภคปลาน้ำจืด เนื้อวัว เนื้อหมู พบว่ามีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งท่อน้ำดีตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

มะเร็งปากมดลูก จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 4

พบว่า อายุมากขึ้นยังมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงขึ้น

พบว่าอายุเมื่อเริ่มมีประจำเดือน และการมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งปากมดลูก ดัชนีมวลกายสูงมีความเสี่ยงมากกว่า

มะเร็งปอด จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 5

พบว่า มีความแตกต่างในการเป็นมะเร็งปอดระหว่างเพศ คือ เพศชายเป็นมากกว่าเพศหญิง 9.9 เท่า และอายุมากขึ้นยังมีความเสี่ยงสูงขึ้น

การสูบบุหรี่ พบว่ามีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การดื่มสุรา โดยเฉพาะเหล้าขาว พบว่ามีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งปอด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดัชนีมวลกายสูงเป็นปัจจัยเชิงป้องกัน

มะเร็งลำไส้ใหญ่ จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละตัวแปร ดังแสดงในตารางที่ 6

พบว่า มีความแตกต่างในการเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระหว่างเพศ คือ เพศชายเป็นมากกว่าเพศหญิง 2.4 เท่า และอายุมากขึ้นยังมีความเสี่ยงสูงขึ้น

การมีประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว พบว่ามีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การบริโภคอาหารมีความสัมพันธ์เชิงป้องกัน ดัชนีมวลกายสูงเป็นปัจจัยเชิงป้องกัน

มะเร็งช่องปาก จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 7

พบว่า การเคี้ยวหมากเป็นปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งช่องปาก ดัชนีมวลกายสูงเป็นปัจจัยเชิงป้องกัน

มะเร็งเต้านม จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 8

พบว่า ดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งเต้านม คือ ผู้มีดัชนีมวลกาย 23.5 หรือสูงกว่า มีความเสี่ยงมากขึ้น

มะเร็งกระเพาะอาหาร จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบทีละปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 9

พบว่า มีความแตกต่างในการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ระหว่างเพศ คือ เพศชายเป็นมากกว่าเพศหญิง และอายุมากขึ้นยังมีความเสี่ยงสูงขึ้น ดัชนีมวลกายสูงเป็นปัจจัยเชิงป้องกัน

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Univariate analysis)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
เพศ							<0.001
หญิง	102	41.63	12,248	70.19	1.00		
ชาย	143	58.37	5,201	29.81	3.30	2.56-4.27	
อายุ (ปี)							<0.001
น้อยกว่า 40	9	3.83	2,341	13.81	1.00		
40-49	36	15.32	6,492	38.30	1.44	0.69-3.00	0.327
50 – 59	112	47.66	6,191	36.52	4.71	2.38-9.29	<0.001
60 ปีขึ้นไป	78	33.19	1,927	11.37	10.53	5.27-21.1	<0.001
Mean (SD)	56.09(7.69)		49.48(8.43)				
Median (Min:Max)	57(31:69)		49(30:69)				
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)							<0.001
น้อยกว่า 18.5	17	9.60	673	5.19	1.00		
18.5-23.4	94	53.11	5,608	43.26	0.66	0.39-1.12	0.124
23.5-28.4	56	31.64	5,158	39.79	0.43	0.25-0.74	0.003
28.5 ขึ้นไป	10	5.65	1,524	11.76	0.26	0.12-0.57	0.001
Mean (SD)	22.80 (3.35)		23.93 (3.71)				
Median (Min:Max)	22.51		23.62				
	(16.23: 33.33)		(14.45: 36.44)				
ประวัติมะเร็งในครอบครัว							0.154
ไม่มี	135	69.95	11495	74.53	1.00		
มี	58	30.05	3928	25.47	1.26	0.92-1.71	
การตรวจพบไข้พยาธิใบไม้ตับในอุจจาระเมื่อแรกเข้าโครงการ Cohort							<0.001
ไม่มี	133	65.2	11,108	78.15	1.00		
มี	71	34.8	3,105	21.85	1.91	1.43-2.55	

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
จำนวนไข่พยาธิ (Egg/gram)							<0.001
ไม่มี	133	66.83	11,108	79.95	1.00		
น้อยกว่า 1,000	30	15.08	1,616	11.63	1.55	1.04-2.31	0.031
1,000 – 2,000	6	3.02	487	3.51	1.03	0.45-2.34	0.946
มากกว่า 2,000	30	15.08	682	4.91	3.67	2.45-5.50	<0.001
ประวัติการไ้ยมาพยาธิใบไม้ตับ							0.007
ไม่เคย	7	16.28	2,249	34.58	1.00		
เคย	36	83.72	4,255	65.42	2.72	1.21-6.12	
ประวัติการการเคี้ยวหมาก							0.502
ไม่เคี้ยว	166	83.84	13,193	85.55	1.00		
เคี้ยว	32	16.16	2,228	14.45	1.14	0.78-1.67	
ประวัติการสูบบุหรี่							<0.001
ไม่สูบ	108	54.27	11,976	77.09	1.00		
สูบ	91	45.73	3,560	22.91	2.83	2.14-3.76	
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.124
ไม่ดื่ม	94	47.72	7,877	53.33	1.00		
ดื่ม	103	52.28	6,929	46.77	1.25	0.49-1.65	
เบียร์							0.432
ไม่ดื่ม	135	69.59	9,855	66.94	1.00		
ดื่ม	59	30.41	4,868	33.06	0.88	0.65-1.20	
สาโท							0.227
ไม่ดื่ม	182	92.39	13,303	89.88	1.00		
ดื่ม	15	7.61	1,498	10.12	0.73	0.43-1.24	
สุราขาว 40 ดีกรี							0.005
ไม่ดื่ม	114	57.87	10,075	67.61	1.00		
ดื่ม	83	42.13	4,826	32.39	1.52	1.14-2.02	

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีตับ (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
สุราแดง							0.019
ไม่ดื่ม	158	80.20	12,775	86.29	1.00		
ดื่ม	39	19.80	2,029	13.71	1.55	1.09-2.21	
ความถี่ในการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.119
ไม่ดื่ม	94	47.72	7,877	53.23	1.00		
< เดือนละครั้ง	20	10.15	1,858	12.55	0.90	0.56-1.46	0.677
เป็นประจำทุกเดือน	58	29.44	3,526	23.83	1.38	0.99-1.92	0.056
เป็นประจำทุกสัปดาห์	15	7.61	1,121	7.57	1.12	0.65-1.94	0.682
เป็นประจำทุกวัน	10	5.08	417	2.82	2.01	1.04-3.88	0.038
ปลาน้ำจืด (ครั้ง/สัปดาห์)							0.001
ไม่กิน	28	23.33	1,392	11.51	1.00		
ต่ำ (≤ 3.5)	52	43.33	5,541	45.83	0.47	0.29-0.74	0.001
สูง (> 3.5)	40	33.33	5,157	42.66	0.39	0.24-0.63	<0.001
เนื้อวัว (ครั้ง/เดือน)							0.021
ไม่กิน	2	1.64	776	6.42	1.00		
ต่ำ (≤ 2.4)	54	44.26	5,664	46.88	3.70	0.90-15.2	0.07
สูง (> 2.4)	66	54.10	5,642	46.70	4.54	1.11-18.6	0.035
ไก่หรือสัตว์ปีก (ครั้ง/สัปดาห์)							0.334
ไม่กิน	8	6.61	476	3.94	1.00		
ต่ำ (≤ 1.4)	101	83.47	10,191	84.26	0.59	0.29-1.22	0.145
สูง (> 1.4)	12	9.92	1,428	11.81	0.50	0.20-1.23	0.131
เนื้อหมู (ครั้ง/สัปดาห์)							0.004
ไม่กิน	8	6.56	696	5.75	1.00		
ต่ำ (≤ 1.4)	99	81.15	8,442	69.79	1.02	0.49-2.11	0.957
สูง (> 1.4)	15	12.30	2,958	24.45	0.44	0.19-1.04	0.063

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งปากมดลูก (Univariate analysis)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
อายุ (ปี)							0.047
น้อยกว่า 40	7	11.86	1,804	15.16	1.00		
40-49	15	25.42	4,560	38.33	0.85	0.35-2.08	0.719
50 – 59	25	42.37	4,247	35.70	1.52	0.65-3.51	0.331
60 ปีขึ้นไป	12	20.34	1,285	10.80	2.41	0.94-6.13	0.066
Mean (SD)	52.33 (9.03)		49.18 (8.5)				
Median (Min:Max)	53 (32:69)		49 (30:69)				
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)							0.144
น้อยกว่า 23.5	16	32.65	3,962	42.87	1.00		
23.5 ขึ้นไป	33	67.35	5,280	57.13	1.55	0.85-2.82	
Mean (SD)	25.34 (3.69)		24.43 (3.80)				
Median	24.89		24.20				
(Min:Max)	(18.55: 33.98)		(14.45: 36.44)				
อายุที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก (ปี)							0.062
น้อยกว่า 16	25	52.08	4,162	38.74	1.00		
16 ปี ขึ้นไป	23	47.92	6,582	61.26	0.58	0.33-1.03	
Mean (SD)	15.94 (1.58)		16.08 (1.63)				
Median (Min:Max)	15 (13 : 20)		16 (9:20)				
ประวัติการคุมกำเนิด							0.084
ไม่เคย	21	42.0	3,358	30.39	1.00		
เคย	29	58.0	7,691	69.61	0.60	0.34-1.06	
อายุที่เริ่มมีเพศสัมพันธ์ (ปี)							0.367
น้อยกว่า 20	27	56.25	5,236	49.73	1.00		
20 ปีขึ้นไป	21	43.75	5,293	50.27	0.77	0.43-1.36	
Mean (SD)	18.58 (4.33)		19.79 (4.51)				
Median (Min:Max)	19 (11 : 33)		20 (10:55)				

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งปากมดลูก (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
จำนวนคู่นอน							0.303
1 คน	36	87.80	8,773	90.51	1.00		
2 คน	3	7.32	793	8.18	0.92	0.28-3.00	0.893
3 คนขึ้นไป	2	4.88	127	1.31	3.84	0.91-16.1	0.066
ประวัติการตรวจหามะเร็งปากมดลูก							0.223
ไม่เคย	24	60.00	4,699	50.39	1.00		
เคย	16	40.00	4,627	49.61	0.68	0.36-1.28	
ประวัติมะเร็งในครอบครัว							0.383
ไม่มี	40	80.00	8,256	74.76	1.00		
มี	10	20.00	2,787	25.24	0.74	0.37-1.48	
ประวัติการสูบบุหรี่							0.339
ไม่สูบ	48	96.00	10,896	98.12	1.00		
สูบ	2	4.00	209	1.88	2.17	0.52-8.99	
ประวัติการเคี้ยวหมาก							0.662
ไม่เคี้ยว	39	78.00	8,877	80.50	1.00		
เคี้ยว	11	22.00	2,151	19.50	1.16	0.60-2.28	
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.409
ไม่ดื่ม	35	71.43	6,899	65.91	1.00		
ดื่ม	14	28.57	3,568	34.09	0.77	0.41-1.44	
เบียร์							0.232
ไม่ดื่ม	38	80.85	7,694	73.40	1.00		
ดื่ม	9	19.15	2,789	26.60	0.65	0.32-1.35	
สาโท							0.183
ไม่ดื่ม	46	97.87	9,887	93.79	1.00		
ดื่ม	1	2.13	655	6.21	0.33	0.05-2.38	

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งปากมดลูก (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
สูบบุหรี่ 40 ปี							0.974
ไม่ดื่ม	40	81.63	8,651	81.81	1.00		
ดื่ม	9	18.37	1,923	18.19	1.01	0.49-2.09	
สูราแดง							0.974
ไม่ดื่ม	46	95.83	9,768	92.66	1.00		
ดื่ม	2	4.17	774	7.34	0.55	0.13-2.26	
ความถี่ในการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.651
ไม่ดื่ม	35	71.43	6,899	65.91	1.00		
< 1/เดือน	5	10.20	1,093	10.44	0.90	0.35-2.31	0.829
เป็นประจำทุกเดือน	5	10.20	1,856	17.73	0.53	0.21-1.36	0.186
เป็นประจำทุกสัปดาห์	3	6.12	486	4.64	1.22	0.37-3.97	0.745
เป็นประจำทุกวัน	1	2.04	133	1.27	1.48	0.20-10.9	0.699
ปลาน้ำจืด (ครั้ง/สัปดาห์)							0.081
ไม่กิน	9	22.50	980	11.46	1.00		
ต่ำ (<=3.5)	13	32.50	3,913	45.75	0.36	0.15-0.85	0.019
สูง (>3.5)	18	45.00	3,660	42.79	0.54	0.24-1.20	0.128
เนื้อวัว (ครั้ง/เดือน)							0.018
ไม่กิน	7	17.50	689	8.06	1.00		
ต่ำ (<=2.4)	23	57.50	4,063	47.53	0.56	0.24-1.20	0.177
สูง (>2.4)	10	25.00	3,797	44.41	0.26	0.10-0.68	0.006
ไก่หรือสัตว์ปีก (ครั้ง/สัปดาห์)							0.549
ไม่กิน	2	5.00	412	4.81	1.00		
ต่ำ (<=1.4)	31	77.50	7,152	83.55	0.89	0.21-3.74	0.877
สูง (>1.4)	7	17.50	996	11.64	1.45	0.30-7.00	0.645
เนื้อหมู (ครั้ง/สัปดาห์)							0.558
ไม่กิน	4	10.00	505	5.90	1.00		
ต่ำ (<=1.4)	27	67.50	5,802	67.80	0.59	0.20-1.68	0.323
สูง (>1.4)	9	22.50	2,251	26.30	0.50	0.15-1.64	0.257

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งปอด (Univariate analysis)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
เพศ							<0.001
หญิง	5	19.23	12,248	70.19	1.00		
ชาย	21	80.77	5,201	29.81	9.89	3.73-26.2	
อายุ (ปี)							<0.001
น้อยกว่า 50	3	12.50	8,833	52.11	1.00		
50 – 59	10	41.67	6,191	36.52	4.76	1.31-17.3	0.018
60 ปีขึ้นไป	11	45.83	1,927	11.37	16.81	4.69-60.3	<0.001
Mean (SD)	57.85 (6.98)		49.48 (8.43)				
Median (Min:Max)	59.5 (38:68)		49 (30:69)				
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)							0.018
น้อยกว่า 23.5	13	76.47	6,281	48.45	1.00		
23.5 ขึ้นไป	4	23.53	6,682	51.55	0.29	0.09-0.89	
Mean (SD)	21.23 (3.54)		23.93 (3.71)				
Median	20.96		23.62				
(Min:Max)	(16.41:28.57)		(14.45:36.44)				
ประวัติมะเร็งในครอบครัว							0.682
ไม่มี	17	70.83	11,495	74.53	1.00		
มี	7	29.17	3,928	25.47	1.20	0.50-2.91	
ประวัติการสูบบุหรี่							<0.001
ไม่สูบ	8	33.33	11,976	77.09	1.00		
สูบ	16	66.67	3,560	22.91	6.73	2.88-15.73	
ประวัติการเคี้ยวหมาก							0.762
ไม่เคี้ยว	20	83.33	13,193	85.55	1.00		
เคี้ยว	4	16.67	2,228	14.45	1.18	0.40-3.47	

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งปอด (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.027
ไม่ดื่ม	7	30.43	7,877	53.23	1.00		
ดื่ม	16	69.57	6,922	46.77	2.60	1.07-6.33	
เบียร์							0.744
ไม่ดื่ม	14	63.64	9,855	66.94	1.00		
ดื่ม	8	36.36	4,868	33.06	1.16	0.48-2.76	
สาโท							0.655
ไม่ดื่ม	20	86.96	13,303	89.88	1.00		
ดื่ม	3	13.04	1,498	10.12	1.33	0.39-4.49	
สุราขาว 40 ดีกรี							0.018
ไม่ดื่ม	10	43.48	10,075	67.61	1.00		
ดื่ม	13	56.52	4,826	32.39	2.71	1.19-6.19	
สุราแดง							0.620
ไม่ดื่ม	19	82.61	12,775	86.29	1.00		
ดื่ม	4	17.39	2,029	13.71	1.32	0.45-3.90	
ความถี่ในการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.010
ไม่ดื่ม	7	30.43	7,877	53.23	1.00		
< เดือนละครั้ง	1	4.35	1,858	12.55	0.61	0.07-4.92	0.639
เป็นประจำทุกเดือน	7	30.43	3,526	23.83	2.23	0.78-6.37	0.133
เป็นประจำทุกสัปดาห์	5	21.74	1,121	7.57	5.02	1.59-15.84	0.006
เป็นประจำทุกวัน	3	13.04	417	2.82	8.09	2.08-31.42	0.003
ปลาน้ำจืด (ครั้ง/สัปดาห์)							0.100
ไม่กิน	5	31.25	1,392	11.51	1.00		
ต่ำ (≤ 3.5)	5	31.25	5,541	45.83	0.25	0.07-0.87	0.029
สูง (> 3.5)	6	37.50	5,157	42.66	0.32	0.10-1.06	0.063

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งปอด (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	P
	n	%	n	%			
เนื้อวัว (ครั้ง/เดือน)							0.735
ไม่กิน	1	6.25	776	6.42	1.00		
ต่ำ (≤ 2.4)	6	37.50	5,664	46.88	0.82	0.10-6.84	0.856
สูง (> 2.4)	9	56.25	5,642	46.70	1.24	0.16-9.78	0.840
เนื้อหมู (ครั้ง/สัปดาห์)							0.1158
ไม่กิน	2	12.50	696	5.75	1.00		
ต่ำ (≤ 1.4)	13	81.25	8,442	69.79	0.53	0.12-2.38	0.412
สูง (> 1.4)	1	6.25	2,958	24.45	0.12	0.01-1.30	0.081

ตารางที่ 6 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Univariate analysis)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	P
	n	%	n	%			
เพศ							0.048
หญิง	11	50.00	12,248	70.19	1.00		
ชาย	11	50.00	5,201	29.81	2.35	1.02-5.43	
อายุ (ปี)							0.059
น้อยกว่า 50	2	9.52	8,833	52.11	1.00		
50 – 59	12	57.14	6,191	36.52	8.56	1.92-38.26	0.005
60 ปีขึ้นไป	7	33.33	1,927	11.37	16.04	3.33-77.29	0.001
Mean (SD)	58.05 (6.07)		49.48 (8.43)				
Median (Min:Max)	58 (46:68)		49 (30:69)				
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)							0.041
น้อยกว่า 23.5	13	72.22	6,281	48.45	1.00		
23.5 ขึ้นไป	5	27.78	6,682	51.55	0.36	0.13-1.01	
Mean (SD)	22.98 (3.36)		23.93 (3.71)				
Median	22.15		23.62				
(Min:Max)	(18.22:29.30)		(14.45:36.44)				
ประวัติมะเร็งในครอบครัว							0.029
ไม่มี	11	52.38	11,495	74.53	1.00		
มี	10	47.62	3,928	25.47	2.66	1.13-6.27	
ประวัติการสูบบุหรี่							0.119
ไม่สูบ	13	61.90	11,976	77.09	1.00		
สูบ	8	38.10	3,560	22.91	2.07	0.86-5.00	
ประวัติการเคี้ยวหมาก							0.257
ไม่เคี้ยว	16	76.19	13,193	85.55	1.00		
เคี้ยว	5	23.81	2,228	14.45	1.85	0.68-5.06	

ตารางที่ 6 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	N	%	n	%			
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.938
ไม่ดื่ม	11	52.38	7,877	53.23	1.00		
ดื่ม	10	47.62	6,922	46.77	1.03	0.44-2.44	
เบียร์							0.979
ไม่ดื่ม	14	66.67	9,855	66.94	1.00		
ดื่ม	7	33.33	4,868	33.06	1.01	0.41-2.51	
สาโท							0.927
ไม่ดื่ม	19	90.48	13,303	89.88	1.00		
ดื่ม	2	9.52	1,498	10.12	0.93	0.22-4.02	
สุราขาว 40 ดีกรี							0.926
ไม่ดื่ม	14	66.67	10,075	67.61	1.00		
ดื่ม	7	33.33	4,826	32.39	1.04	0.42-2.59	
สุราแดง							-
ไม่ดื่ม	21	100.00	12,775	86.29	-		
ดื่ม	0	-	2,029	13.71	-	-	
ความถี่ในการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.995
ไม่ดื่ม	11	52.38	7,877	53.23	1.00		
< 1/เดือน	3	14.29	1,858	12.55	1.16	0.32-4.15	0.824
เป็นประจำทุกเดือน	5	23.81	3,526	23.83	1.02	0.35-2.92	0.977
เป็นประจำทุกวัน/สัปดาห์	2	9.52	1,538	10.39	0.93	0.21-4.21	0.926
ปลาน้ำจืด (ครั้ง/สัปดาห์)							0.061
ไม่กิน	5	29.41	1,392	11.51	1.00		
ต่ำ (<=3.5)	4	23.53	5,541	45.83	0.20	0.05-0.75	0.017
สูง (>3.5)	8	47.06	5,157	42.66	0.43	0.14-1.32	0.141

ตารางที่ 6 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	N	%	n	%			
เนื้อวัว (ครั้ง/เดือน)							0.011
ไม่กิน	4	23.53	776	6.42	1.00		
ต่ำ (≤ 2.4)	10	58.82	5,664	46.88	0.34	0.11-1.09	0.071
สูง (> 2.4)	3	17.65	5,642	46.70	0.10	0.02-0.46	0.003
ไก่หรือสัตว์ปีก (ครั้ง/สัปดาห์)							0.061
ไม่กิน	3	17.65	476	3.94	1.00		
ต่ำ (≤ 1.4)	11	64.71	10,191	84.26	0.17	0.05-0.62	0.007
สูง (> 1.4)	3	17.65	1,428	11.81	0.33	0.07-1.66	0.179
เนื้อหมู (ครั้ง/สัปดาห์)							0.044
ไม่กิน	3	17.65	696	5.75	1.00		
ต่ำ (≤ 1.4)	13	76.47	8,442	69.79	0.36	0.10-1.26	0.109
สูง (> 1.4)	1	5.88	2,958	24.45	0.38	0.01-0.76	0.028

ตารางที่ 7 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งช่องปาก (Univariate analysis)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	P
	N	%	n	%			
เพศ							0.377
หญิง	9	81.82	12,248	70.19	1.00		
ชาย	2	18.18	5,201	29.81	0.52	0.11-2.42	
อายุ (ปี)							0.058
น้อยกว่า 40	2	18.18	2,341	13.81	1.00		
40-49	1	9.09	6,492	38.30	0.18	0.02-1.99	0.162
50 – 59	4	36.36	6,191	36.52	0.76	0.14-4.13	0.747
60 ปีขึ้นไป	4	36.36	1,927	11.37	2.43	0.44-13.28	0.306
Mean (SD)	55.36 (11.18)		49.48 (8.43)				
Median (Min:Max)	58(36:69)		49 (30:69)				
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)							0.146
น้อยกว่า 23.5	4	80	6,218	48.45	1.00		
23.5 ขึ้นไป	1	20	6,682	51.55	0.23	0.03-2.10	
Mean (SD)	22.35 (4.21)		23.93 (3.71)				
Median (Min:Max)	20.93(19.5:29.7)		23.62(14.5:36.4)				
ประวัติมะเร็งในครอบครัว							0.773
ไม่มี	4	80	11,495	74.53	1.00		
มี	1	20	3,928	25.47	0.73	0.08-6.55	
ประวัติการสูบบุหรี่							0.875
ไม่สูบ	4	80	11,976	77.09	1.00		
สูบ	1	20	3,560	22.91	0.84	0.09-7.53	
ประวัติการเคี้ยวหมาก							0.019
ไม่เคี้ยว	2	40	13,193	85.55	1.00		
เคี้ยว	3	60	2,228	14.45	8.88	1.48-53.2	

ตารางที่ 7 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งช่องปาก (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.761
ไม่ดื่ม	2	40	6,922	46.77	1.00		
ดื่ม	3	60	7,877	53.23	1.31	0.22-7.89	
ความถี่ในการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.660
ไม่ดื่ม	3	60	7,877	53.23	1.00		
ประจำทุกเดือน/< 1/ เดือน	1	20	5,384	36.38	0.49	0.05-4.69	0.534
เป็นประจำทุกวัน/สัปดาห์	1	20	1,538	10.39	1.71	0.18-16.42	0.643
ปลาน้ำจืด							0.712
ไม่กิน	3	60	5,541	51.79	1.00		
กิน	2	40	5,157	48.21	0.72	0.12-4.29	
เนื้อวัว							0.164
ไม่กิน	1	20	5,664	50.10	1.00		
กิน	4	80	5,642	49.90	4.02	0.45-35.94	
ไก่หรือสัตว์ปีก							0.181
ไม่กิน	1	20	476	3.94	1.00		
กิน	4	80	11,619	96.06	0.16	0.02-1.47	

ตารางที่ 8 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งเต้านม (Univariate analysis)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
อายุ (ปี)							0.652
น้อยกว่า 50	3	37.50	6,364	53.50	1.00		
50 – 59	4	50.00	4,247	35.70	2.00	0.45-8.93	0.365
60 ปีขึ้นไป	1	12.50	1,285	10.80	1.65	0.17-15.9	0.664
Mean (SD)	53.8 (7.25)		49.18 (8.5)				
Median (Min:Max)	55.5 (38:61)		49 (30:69)				
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)							0.435
น้อยกว่า 23.4	2	28.57	3,962	42.87	1.00		
23.5 ขึ้นไป	5	71.43	5,280	57.13	1.87	0.36-9.67	
Mean (SD)	24.16 (3.75)		24.43 (3.80)				
Median (Min:Max)	24.89		24.20				
	(18.90:28.25)		(14.45:36.44)				
ประวัติมะเร็งในครอบครัว							0.841
ไม่มี	5	71.43	8,256	74.76	1.00		
มี	2	28.57	2,787	25.24	1.18	0.23-6.11	
ประวัติการเคี้ยวหมาก							0.565
ไม่เคี้ยว	5	71.43	8,877	80.50	1.00		
เคี้ยว	2	28.57	2,151	19.50	1.65	0.32-8.51	
ประวัติการสูบบุหรี่							
ไม่สูบ	7	100	10,896	98.12	-		
สูบ	0	-	209	1.88	-	-	
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.631
ไม่ดื่ม	3	42.86	3,568	34.09	1.00		
ดื่ม	4	57.14	6,899	65.91	0.69	0.15-3.08	

ตารางที่ 8 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งเต้านม (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.631
ไม่ดื่ม	3	42.86	3,568	34.09	1.00		
ดื่ม	4	57.14	6,899	65.91	0.69	0.15-3.08	
ไม่ดื่ม	4	57.14	7,694	73.4	1.00		
ดื่ม	3	42.86	2,789	26.6	2.07	0.46-9.25	
สูบบุหรี่							0.066
ไม่ดื่ม	5	71.43	9,887	93.79	1.00		
ดื่ม	2	28.57	655	6.21	6.04	1.17-31.2	
สูบบุหรี่ 40 ดิกรี							0.503
ไม่ดื่ม	5	71.43	8,651	81.81	1.00		
ดื่ม	2	28.57	1,923	18.19	1.80	0.35-9.28	
สูบบุหรี่							0.529
ไม่ดื่ม	6	85.71	9,768	92.66	1.00		
ดื่ม	1	14.29	774	7.34	2.10	0.25-17.5	
ความถี่ในการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.995
ไม่ดื่ม	11	52.38	7,877	53.23	1.00		
< 1/เดือน	3	14.29	1,858	12.55	1.16	0.32-4.15	0.824
เป็นประจำทุกเดือน	5	23.81	3,526	23.83	1.02	0.35-2.92	0.977
เป็นประจำทุกวัน/สัปดาห์	2	9.52	1,538	10.39	0.93	0.21-4.21	0.926
ปลาน้ำจืด (ครั้ง/สัปดาห์)							0.259
ไม่กิน	1	14.29	980	11.46	1.00		
ต่ำ (<=3.5)	5	71.43	3,913	45.75	1.25	0.15-10.73	0.837
สูง (>3.5)	1	14.29	3,660	42.79	0.27	0.17-4.28	0.352

ตารางที่ 8 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งเต้านม (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR*	95% CI	p
	n	%	n	%			
เนื้อวัว (ครั้ง/เดือน)							
ไม่กิน	0	0	689				
ต่ำ (<=2.4)	6	85.71	4.63				
สูง (>2.4)	1	14.29	3797				
ไก่หรือสัตว์ปีก (ครั้ง/สัปดาห์)							
ไม่กิน	0	0	412	4.81			
ต่ำ (<=1.4)	7	100	7152	83.55			
สูง (>1.4)	0	0	996	11.64			
เนื้อหมู (ครั้ง/สัปดาห์)							
ไม่กิน	0	0	505	5.9			
ต่ำ (<=1.4)	6	85.71	5802	67.8			
สูง (>1.4)	1	14.29	2251	26.3			

ตารางที่ 9 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (Univariate analysis)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
เพศ							0.642
หญิง	5	62.5	12,248	70.19	1.00		
ชาย	3	37.5	5,201	29.81	1.41	0.34-5.91	
อายุ (ปี)							0.0103
น้อยกว่า 50	1	12.5	8,833	52.11	1.00		
50 – 59	3	37.5	6,191	36.52	4.28	0.44-41.16	0.208
60 ปีขึ้นไป	4	50	1,927	11.37	18.33	2.05-164.1	0.009
Mean (SD)	57.63 (8.03)		49.48 (8.43)				
Median (Min:Max)	59 (44:66)		49 (30:69)				
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)							0.368
น้อยกว่า 23.5	4	66.67	6,281	48.45	1.00		
23.5 ขึ้นไป	2	33.33	6,682	51.55	0.47	0.08-2.57	
Mean (SD)	22.06 (2.67)		23.93 (3.71)				
Median	22.13		23.62				
(Min:Max)	(17.69: 24.89)		(14.45: 36.44)				
ประวัติมะเร็งในครอบครัว							
ไม่มี	5	100	11,495	74.53	-		
มี	0	-	3,928	25.47	-	-	-
ประวัติการสูบบุหรี่							0.395
ไม่สูบ	3	60	11,976	77.09	1.00		
สูบ	2	40	3,560	22.91	2.24	0.37-13.4	
ประวัติการเคี้ยวหมาก							0.163
ไม่เคี้ยว	3	60.0	13,193	85.55	1.00		
เคี้ยว	2	40.0	2,228	14.45	3.95	0.66-23.6	

ตารางที่ 9 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.897
ไม่ดื่ม	2	50.0	7,877	53.23	1.00		
ดื่ม	2	50.0	6,922	46.77	1.14	0.16-8.08	
เบียร์							0.485
ไม่ดื่ม	2	50.0	9,855	66.94	1.00		
ดื่ม	2	50.0	4,868	33.06	2.02	0.29-14.4	
สาโท							0.395
ไม่ดื่ม	3	75.0	13,303	89.88	1.00		
ดื่ม	1	25.0	1,498	10.12	2.96	0.31-28.5	
สุราขาว 40 ดีกรี							0.747
ไม่ดื่ม	3	75.0	10,075	67.61	1.00		
ดื่ม	1	25.0	4,826	32.39	0.69	0.07-6.69	
สุราแดง							0.548
ไม่ดื่ม	3	75.0	12,775	86.29	1.00		
ดื่ม	1	25.0	2,029	13.71	2.10	0.22-20.19	
ความถี่ในการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์							0.779
ไม่ดื่ม	2	50.0	7,877	53.23	1.00		
ประจำทุกเดือน/< 1/เดือน	1	25.0	1,858	12.55	2.12	0.19-23.4	0.540
ประจำทุกวัน/สัปดาห์	1	25.0	5,064	34.22	0.78	0.07-8.58	0.837
ปลาน้ำจืด							0.455
ไม่กิน	1	25	1,392	11.51	1.00		
กิน	3	75	10,698	88.49	0.39	0.04-3.75	
เนื้อวัว							-
ไม่กิน	0	-	776	6.42	-		
กิน	4	100	11,306	93.58	-	-	

ตารางที่ 9 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (Univariate analysis) (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มผู้ป่วย		กลุ่มควบคุม		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
ไก่หรือสัตว์ปีก							0.137
ไม่กิน	1	25	476	3.94	1.00		
กิน	3	75	11,619	96.06	0.12	0.01-1.18	
เนื้อหมู							-
ไม่กิน	0	-	696	5.75	-		
กิน	4	100	11,400	94.25	-	-	

4.2 การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (Multivariate analysis)

เนื่องจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างในโรคมะเร็ง ปอด ลำไส้ใหญ่ เต้านม ช่องปาก และกระเพาะอาหาร มีจำนวนน้อยจึงไม่สามารถวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (Multivariate analysis)

ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีตับ และมะเร็งปากมดลูก มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากพอ จึงวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดโรคมะเร็ง โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น โดยใช้เทคนิคการถดถอยแบบโลจิสติก

ผลการวิเคราะห์ เป็นดังนี้

4.2.1) ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี

1) ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยง

เมื่อคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นและการหาสมการ ในการทำนายโดยวิธีการถดถอยพหุโลจิสติกแบบเงื่อนไข (Multiple conditional logistic regression) พบว่า

การวิเคราะห์ถดถอยพหุโลจิสติกแบบมีเงื่อนไขแบบมีขั้นตอน (Stepwise method) เพื่อสร้างสมการทำนายการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี ที่มีตัวแปรในสมการน้อยที่สุด และมีอำนาจการทำนายมากที่สุด พบว่า ในตัวแบบสุดท้าย (Final model) มี 4 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี และเป็นตัวแปรสำคัญในการทำนายการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี คือ ดัชนีมวลกาย เพศ อายุ และผลการตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิใบไม้ตับ กล่าวคือ ดัชนีมวลกายลดลง 1 กิโลกรัมต่อเมตร² จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงเป็น 1.05 ($1/OR = 1/0.95 = 1.05$) เท่า (95%CI= 1.11-1.01) และเพศชายมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงเป็น 2.45 เท่าของเพศหญิง (95% CI=1.74-3.45) เมื่ออายุเพิ่มขึ้น 1 ปี จะมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงเป็น 1.11 เท่า (95% CI= 1.08-1.11) ผู้ที่มีผลการตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิใบไม้ตับจะมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงเป็น 1.64 เท่าของผู้ที่มีผลการตรวจอุจจาระไม่พบไข่พยาธิใบไม้ตับ (95% CI=1.16-2.34) ดังแสดงในตารางที่ 10

2) สมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี

สมการทำนายโอกาสการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี จากผลการวิเคราะห์หาตัวแปรที่มีความสัมพันธ์และสามารถจำแนกโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้สมการที่เหมาะสมคือ

$\text{Logit (มะเร็งท่อน้ำดี)} = -8.99 - 0.5(\text{ดัชนีมวลกาย}) + 0.89 (\text{เพศ}) + 0.10 (\text{อายุ}) + 0.49 (\text{การตรวจหาพยาธิใบไม้ตับในอุจจาระ})$

เมื่อพิจารณาความสามารถในการทำนายของสมการนี้จากพื้นที่ใต้โค้ง อาร์ โอ ซี (Area under ROC curve; AUC) พบว่า สามารถทำนายการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีได้ในระดับปานกลาง คือ ทำนายได้ร้อยละ 68.70 % (95% CI =64.54% - 72.86%) ณ จุดตัดเท่ากับ 1 มีค่าความไว ร้อยละ 64.83 % (63.92% ถึง 65.73%) ค่าความจำเพาะ ร้อยละ 65.44 % (64.53% ถึง 66.34%) ดังแสดงในรูปที่ 10 ค่าการ

ทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นบวก ร้อยละ 2.52 % (2.23% ถึง 2.82%) และให้ค่าการทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ ร้อยละ 99.26 % (99.10% ถึง 99.43%) และให้ค่าความแม่นยำในการทำนายร้อยละ 65.43 ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 10 ผลของปัจจัยต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี โดยการวิเคราะห์แบบพหุ (Multiple conditional logistic regression)

ตัวแปร	Coefficient	SE	Adjust OR	95% CI	p-value
1. ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	-0.05	0.03	0.94	0.90 ถึง 0.99	0.04
2. เพศ ชาย หญิง	0.89	0.17	2.45	1.74 ถึง 3.45	< 0.001
3. อายุ (ปี)	0.10	0.01	1.11	1.08 ถึง 1.13	< 0.001
4. ผลการตรวจอุจจาระ พบ OV ไม่พบ OV	0.49	0.18	1.65	1.16 ถึง 2.35	0.006

Log likelihood = 144.83

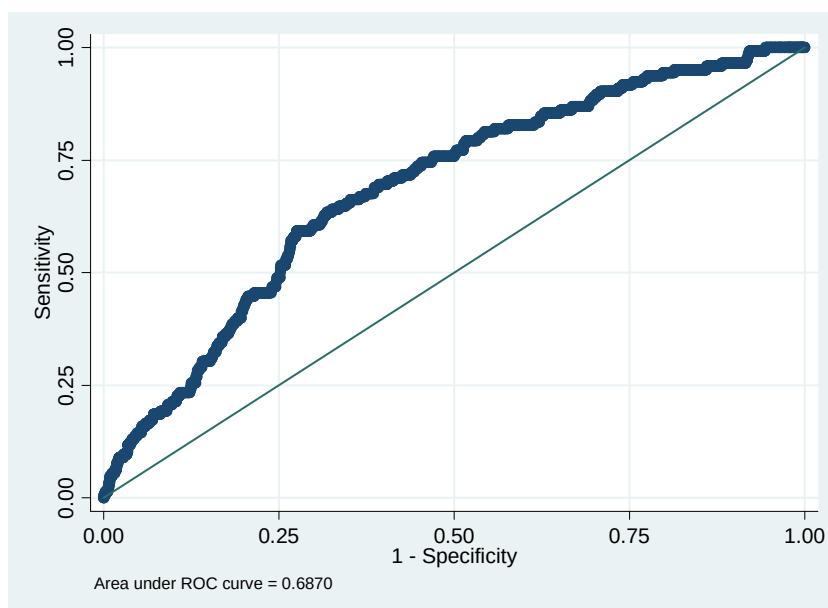
Pseudo R² = 0.09

ตารางที่ 11 ผลการทดสอบความแม่นยำของสมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี

Cut of Point	Area under ROC (95% CI)	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)	Accuracy (%)
≥ 78.3	68.70 (64.54- 72.86)	64.83 (63.92- 65.73)	65.44 (64.53- 66.34)	2.52 (2.23- 2.82)	99.26 (99.10- 99.43)	65.43

PPV = Positive predictive value

NPV = Negative predictive value



รูปที่ 10 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าความไว และ 1- ค่าจำเพาะของข้อมูล ของสมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี

4.2.2) ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก

1) ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยง

เมื่อคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นและการหาสมการ ในการทำนายโดยวิธีการถดถอยพหุโลจิสติกแบบเงื่อนไข (Multiple conditional logistic regression) พบว่า

การวิเคราะห์ถดถอยพหุโลจิสติกแบบมีเงื่อนไขแบบมีขั้นตอน (Stepwise method) เพื่อสร้างสมการทำนายการเกิดมะเร็งปากมดลูก ที่มีตัวแปรในสมการน้อยที่สุด และมีอำนาจการทำนายมากที่สุด พบว่า ในตัวแบบสุดท้าย (Final model) มี 2 ตัวแปร ได้แก่ ดัชนีมวลกายและอายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก กล่าวคือ ดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัมต่อเมตร² จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกสูงเป็น 1.09 เท่า (95% CI= 0.99 - 1.18) และเมื่อยิ่งอายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกต่ำลงจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกสูงเป็น 1.05 ($1/OR = 1/0.95 = 1.05$) เท่า (95% CI = 0.94 - 1.15) ดังแสดงในตารางที่ 12

2) สมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก

สมการทำนายโอกาสการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก จากผลการวิเคราะห์หาตัวแปรที่มีความสัมพันธ์และสามารถจำแนกโรคมะเร็งปากมดลูก ได้สมการที่เหมาะสม คือ

$$\text{Logit (มะเร็งปากมดลูก)} = -6.58 + 0.08 (\text{ดัชนีมวลกาย}) - 0.04 (\text{อายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก})$$

เมื่อพิจารณาความสามารถในการทำนายของสมการนี้จากพื้นที่ใต้โค้ง อาร์ โอ ซี (Area under ROC curve; AUC) พบว่า สามารถทำนายการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ในระดับต่ำ คือ ทำนายได้ร้อยละ 54.93 (95% CI= 44.95 - 64.92) ณ จุดตัดเท่ากับ 1 มีค่าความไว ร้อยละ 55.88 (95% CI = 54.72 - 57.04) ค่าความจำเพาะ ร้อยละ 51.75 (95% CI= 50.58 - 52.92) ดังแสดงในรูปที่ 11 ค่าการทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นบวก ร้อยละ 0.56 (95% CI = 0.39 - 0.74) และให้ค่าการทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ ร้อยละ 99.59 (95% CI = 99.44 - 99.74) และให้ค่าความแม่นยำในการทำนายร้อยละ 51.77 ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 12 ผลของปัจจัยต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก โดยการวิเคราะห์แบบพหุ (Multiple conditional logistic regression)

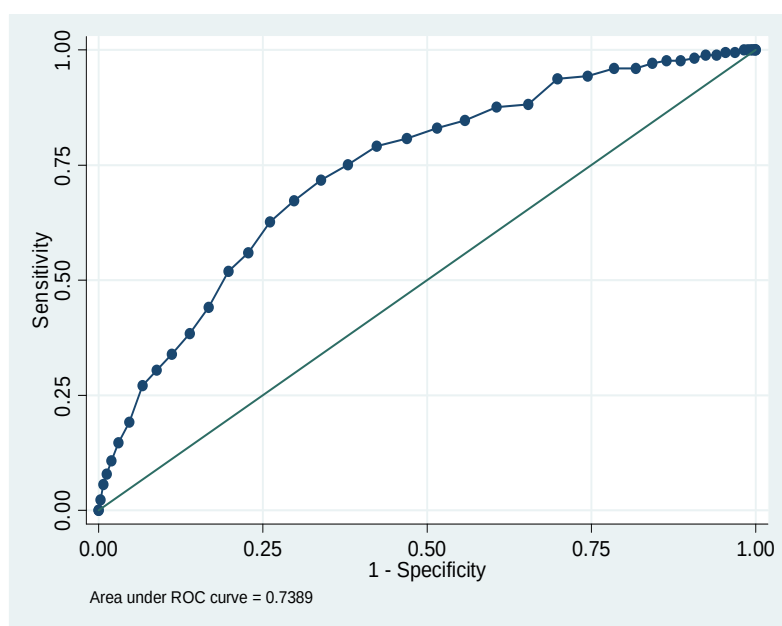
ตัวแปร	Coefficient	SE	Adjust OR	95% CI	P-value
1. ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	0.08	0.04	1.09	0.99 - 1.18	0.05
2. อายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก (ปี)	-0.04	0.05	0.96	0.87 - 1.06	0.41

ตารางที่ 13 ผลการทดสอบความแม่นยำของสมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก

Cut of Point	Area under ROC (95% CI)	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)	Accuracy (%)
≥ 44.52	54.93 (44.95-64.92)	55.88 (54.72-57.04)	51.75 (50.58-52.92)	0.56 (0.39- 0.74)	99.59 (99.44- 99.74)	51.77

PPV = Positive predictive value

NPV = Negative predictive value



รูปที่ 11 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าความไว และ 1- ค่าจำเพาะของข้อมูลของสมการทำนายการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก

บทที่ 5

อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

ตามที่กลุ่มนักวิชาการผู้สนใจระบาดวิทยาโรคมะเร็ง ได้ทำการศึกษาต่อเนื่องและพบว่าอุบัติการณ์โรคมะเร็งยังคงสูง และมะเร็งบางชนิดก็สูงขึ้น ทั้งในภาพรวมของประเทศ และระดับจังหวัด เช่นที่จังหวัดขอนแก่น โดยมะเร็งที่พบบ่อยในจังหวัดขอนแก่นล่าสุด 10 อันดับ ในเพศชายได้แก่ มะเร็งตับ ปอด ลำไส้ใหญ่ ต่อมมดลูก เม็ดเลือดขาว ผิวหนัง กระเพาะปัสสาวะ กระเพาะอาหาร ช่องปาก และ ต่อมลูกหมาก เพศหญิง ได้แก่ มะเร็งตับ ปากมดลูก เต้านม ปอด ลำไส้ใหญ่ ช่องปาก รังไข่ ร้อยด์ ผิวหนัง และ เม็ดเลือดขาว (Vatanasapt et al., 1993, 1995; Deerasamee et al., 1999; Sriplung et al., 2003, Khuhaprema et al., 2007) ซึ่งผลจากการติดตามกลุ่มศึกษาในการศึกษาระยะยาวในจังหวัดขอนแก่น (The Khon Kaen cohort study) พบว่ามีผู้ที่ป่วยเป็นมะเร็งเกิดขึ้นจำนวนหนึ่ง โดยพบมะเร็งท่อน้ำดีตับ มะเร็งปากมดลูก มากกว่ามะเร็งชนิดอื่นๆ ซึ่งเป็นตัวสะท้อนอุบัติการณ์และปัญหาสาธารณสุขในจังหวัดขอนแก่นที่ชัดเจน

ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยได้นำผลลัพธ์ (Outcome) ที่เกิดขึ้นใน Cohort study ซึ่งก็คือการป่วยเป็นมะเร็ง วิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งที่พบบ่อย 7 ชนิด ได้แก่ มะเร็งท่อน้ำดีตับ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งช่องปาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยเลือกกลุ่ม Cohort ที่เหลือที่ไม่ป่วยเป็นมะเร็งเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ซึ่งเป็นการวิเคราะห์แบบ Nested case-control within the cohort study เป็นที่ทราบดีว่า การศึกษาแบบไปข้างหน้ามีข้อดีหลายประการ มีการรวบรวมข้อมูลก่อนมีอาการของโรค ดังนั้นค่อนข้างเชื่อได้ว่าปัจจัยที่เป็น Exposure ต่างๆ เป็นปัจจัยก่อนการเกิดโรค ยกเว้นบางโรคที่มีระยะฟักตัวนาน แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบ Cohort study มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ค่าใช้จ่ายสูง ใช้ระยะเวลานาน การวิเคราะห์แบบ Nested case-control study จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการย่นระยะเวลาในการดำเนินการวิเคราะห์แบบ Cohort study ซึ่งผลที่ได้ใกล้เคียงกัน (Dos Santos, 1999) ในการศึกษาครั้งนี้อาจมีข้อจำกัดของมะเร็งบางชนิดที่มีจำนวน Case ค่อนข้างน้อย ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์แบบพิจารณาหลายตัวแปรพร้อมกัน แต่ผลจากการวิเคราะห์ที่ละเอียดก็บ่งบอกความสำคัญได้ระดับหนึ่ง

ผลการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี จากการวิเคราะห์ที่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นและการหาสมการ ในการทำนายโดยวิธีการถดถอยพหุโลจิสติกแบบเงื่อนไข (Multiple conditional logistic regression) พบว่า ตัวแปรที่มีอำนาจการทำนายมากที่สุด คือ ดัชนีมวลกาย เพศ อายุ และผลการตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิใบไม้ตับ ในประเด็นของการมีพยาธิใบไม้ตับเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตบนั้น ได้มีการศึกษามากมาย และ IARC ได้จัดเป็น Carcinogen (IARC, 1994) ซึ่งจากการศึกษานี้ จึงเห็นว่าพยาธิใบไม้ตับยังคงเป็นปัญหา ควรดำเนินการควบคุมพยาธิใบไม้ตับ

อย่างมีประสิทธิภาพ เพศชายมีโอกาสเป็นมะเร็งท่อน้ำดีสูงกว่าเพศหญิง อาจเนื่องมาจากผู้ชายมีพฤติกรรมที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับมากกว่าผู้หญิง เช่น การบริโภคปลาดิบ ก้อยปลา ซึ่งเป็นพาหะของพยาธิใบไม้ตับ รวมถึงพฤติกรรมเสี่ยงอื่นๆ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา เป็นต้น อายุ ดังจะเห็นได้จากอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีตับสูงในกลุ่มอายุ 40 ปี ขึ้นไป อาจอธิบายได้ว่า ผู้ที่มีอายุมากขึ้นมีโอกาสสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงนานขึ้น เป็นต้น ส่วนดัชนีมวลกายที่พบมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีนั้น ยังไม่มีเหตุผลที่จะอธิบายได้ ซึ่งในที่นี้คือผู้ที่น้ำหนักลดลงมีความเสี่ยงมากขึ้น อาจเป็นตัวบ่งชี้ภาวะโภชนาการ หรือเริ่มมีภาวะเจ็บป่วยเกิดขึ้น

สำหรับสมการทำนายซึ่งให้ค่าความแม่นยำในการทำนายร้อยละ 65.43 จัดว่าอยู่ในระดับปานกลาง ค่าความไวต่ำมาก คือค่าการทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นบวก ร้อยละ 2.52 % แต่ค่าจำเพาะสูงมาก คือค่าการทำนายถูกเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ ร้อยละ 99.26 % ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์กับทางสาธารณสุขในการวางแผนการควบคุมโรคต่อไป

ผลการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก จากการวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นและการหาสมการทำนายการเกิดโรค พบว่าตัวแปรที่มีอำนาจการทำนายมากที่สุด ดัชนีมวลกายและอายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกมีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกซึ่งสัมพันธ์กับการศึกษาที่ผ่านมา (Sriamporn et al., 2004) นั่นคือยิ่งเริ่มมีเพศสัมพันธ์เร็วยิ่งมีความเสี่ยงสูง นั่นหมายความว่าโอกาสการสัมผัสกับเชื้อ HPV สูงขึ้นดังที่ทราบแล้วว่า IARC ยืนยันว่า เชื้อ HPV เป็น Carcinogen ต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก (IARC, 1970-2001) ส่วนดัชนีมวลกายที่พบมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกนั้น ยังไม่มีเหตุผลที่จะอธิบายได้ อาจเป็นไปได้ในทำนองเดียวกันกับอายุที่มากขึ้น เติบโตเป็นผู้ใหญ่ โอกาสสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ มากขึ้น

สำหรับสมการทำนายมีความแม่นยำค่อนข้างน้อย แต่อย่างไรก็ตาม การให้ความรู้ในประชากรทั้งหญิงและชาย เกี่ยวกับ การมีเพศสัมพันธ์ที่เหมาะสม การติดเชื้อ HPV จึงเป็นสิ่งจำเป็น ต่อการป้องกันควบคุมโรค

ผลจากการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดแบบที่ละปัจจัย พบว่า มีความแตกต่างในการเป็นมะเร็งปอดระหว่างเพศ คือ เพศชายเป็นมากกว่าเพศหญิง 9.9 เท่า และอายุมากขึ้นยังมีความเสี่ยงสูงขึ้น การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา มีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งปอด ดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยเชิงป้องกัน หรือผู้ที่ดัชนีมวลกายน้อยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดมากกว่า จะเห็นว่าสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา โดยเฉพาะการสูบบุหรี่ ยังคงเป็นปัญหาสำคัญ หากสามารถลดอัตราการสูบบุหรี่ในชุมชนได้ก็จะสามารถลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งปอดได้ ทั้งนี้ผลกระทบที่เกิดขึ้นอาจจะใช้เวลาหลายปี ส่วนดัชนีมวลกายที่พบมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งปอด ยังไม่มีเหตุผลที่จะอธิบายได้ แต่อย่างไร ดัชนีมวลกายเป็นค่าที่ใช้ในการประเมินภาวะโภชนาการทางกายภาพ ค่าดัชนีมวลการที่ปกติหรือสมบูรณ์ อาจเป็นตัวบ่งชี้ว่าบุคคลกลุ่มนั้นมีความสมบูรณ์ มีภาวะความต้านทานต่อโรคสูง อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวน Case ค่อนข้างน้อย ผลที่ได้ อาจจะยังไม่คงที่

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบที่ละปัจจัยพบว่า ปัจจัยที่สำคัญคือ เพศชายเป็นมากกว่าเพศหญิง 2.4 เท่า และอายุมากขึ้นยังมีความเสี่ยงสูงขึ้น

การมีประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว พบว่ามีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา และเป็นการยืนยันผล

ในทำนองเดียวกัน การบริโภคอาหารมีความสัมพันธ์เชิงป้องกัน นั่นก็คือภาวะโภชนาการที่สมบูรณ์ เป็นการป้องกันโรค ดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยเชิงป้องกัน แต่อย่างไรก็ตามอาจต้องตระหนักถึงภาวะดัชนีมวลกายที่เกินมาตรฐานด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวน Case ค่อนข้างน้อย ผลที่ได้ อาจจะยังไม่คงที่

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งช่องปาก จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบที่ละปัจจัย พบว่าการเคี้ยวหมาก มีความสัมพันธ์ เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งช่องปาก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา (Vatanasapt et al., 1991) อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวน Case ค่อนข้างน้อย ผลที่ได้ อาจจะยังไม่คงที่

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านม จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบที่ละปัจจัย พบว่าดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์เชิงปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นมะเร็งเต้านม คือ ผู้มีดัชนีมวลกายมากกว่าปกติ มีความเสี่ยงมากขึ้น นั่นหมายความว่าผู้ที่อ้วนขึ้นมีความเสี่ยงสูงขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ว่ามะเร็งเต้านมเป็น Fat related disease อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวน Case ค่อนข้างน้อย ผลที่ได้ อาจจะยังไม่คงที่

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบที่ละปัจจัย พบว่า มีความแตกต่างในการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ระหว่างเพศ คือ เพศชายเป็นมากกว่าเพศหญิง และอายุมากขึ้นยังมีความเสี่ยงสูงขึ้น อุบัติการณ์โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ในประเทศไทยค่อนข้างต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับ เวียดนาม หรือ ญี่ปุ่น (Sriamporn et al., 2002; Suwanrungruang et al., 2008) อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวน Case ค่อนข้างน้อย ผลที่ได้ อาจจะยังไม่ใช่ค่าที่แท้จริง

5.2 ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้พบปัจจัยที่เป็นปัญหาสำคัญกับการเกิดโรคมะเร็งและสามารถนำไปสู่การปฏิบัติให้เกิดประโยชน์ต่อประชาชนส่วนรวมได้ ผู้วิจัยขอให้ข้อเสนอแนะดังนี้

1) ดำเนินการป้องกัน และควบคุมปัญหาพยาธิใบไม้ตับอย่างมีประสิทธิภาพ พร้อมทั้งหาแนวทางในการเฝ้าระวังประชากรกลุ่มเสี่ยง คือกลุ่มที่ตรวจพบพยาธิใบไม้ตับ ซึ่งจะนำไปสู่การป้องกันควบคุมโรคมะเร็งท่อน้ำดี

2) รณรงค์เลิกสูบบุหรี่ อย่างมีประสิทธิภาพและต่อเนื่อง เพื่อลดอุบัติการณ์โรคมะเร็งปอด

- 3) ให้ศึกษาแก่ประชากรในด้านการมีเพศสัมพันธ์ในวัยอันควร ให้ความรู้และส่งเสริมให้ประชาชนมีพฤติกรรมการบริโภคอาหารที่ถูกต้องเหมาะสม เพื่อให้มีภาวะโภชนาการที่เหมาะสม
- 4) ควรทำการวิเคราะห์ข้อมูลอีกครั้งเมื่อมีจำนวน Case ที่มากขึ้น โดยเฉพาะมะเร็งลำไส้ใหญ่ ปอด เต้านม ช่องปาก กระเพาะอาหาร

เอกสารอ้างอิง

- ชวลิต ไพโรจน์กุล, บรรจบ ศรีภา, ประสิทธิ์ วัฒนาภา, พวงรัตน์ ยงวนิชย์, พิสมัย เหล่าภัทรเกษม, ไพบุญย์ สิทธิถาวร และคณะ. โครงการประมวลองค์ความรู้เพื่อการวิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย. มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2539.
- วันชัย วัฒนศัพท์, วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์, พิศาล ไม้เรียง และคณะ. รายงานโครงการประมวลองค์ความรู้เกี่ยวกับการวิจัยและพัฒนาเพื่อนำไปสู่การควบคุมและป้องกันมะเร็งตับในประเทศไทย. มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2539.
- สุพล จินดาทรัพย์. ศัลยศาสตร์ลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรงและช่องทวารหนัก 2540. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: วชิรพยาบาล, 2540: 187-225.
- Adami HO, Signorello LB, Trichopoulos D. To-wards an understanding of breast cancer etiology. *Semin Cancer Biol* 1998; 8:255-62.
- Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW, Wolk A, Ekblom A, Holmberg L, et al., Alcoholism and cancer *Causes Control* 1992; 3: 419-25.
- Adami HO., Hunter D., Trichopoulos D. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press, Inc. New York ; 2002.
- Akhter M, Kuriyama S, Nakaya N, Shimazu T, Ohmori K, Nishino Y, Tsubono Y, Fukao A, Tsuji I. Alcohol consumption is associated with an increased risk of distal colon and rectal cancer in Japanese men: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer* 2007; 43(2): 383-90.
- Akhter M, Nishino Y, Nakaya N, Kurashima K, Sato Y, Kuriyama S, Tsubono Y, Tsuji I. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer among men: a prospective study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16(2): 102-7.
- Anon. Immunology and cancer (editorial) *Lancet* 1968; 1296.
- Benhamou E, BenHamou s. Black (air-cured) and Blond (Flue- cured) tobacco and cancer risk. VI: lung cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29 A : 1778-80.
- Bhamarapavati N, Thamavit W and Vajrasthira S. Liver changes in hamsters infect with a liver fluke of man, *Opisthorchis viverrini*. *Am J Med Hyg* 1978;27:787- 94.

- Bjore T, Hennig EM Skare GB, Soreide O, Thorsen SO, Second primary cancers in patitents with carcinoma in situ of the uterine cervix. The Norwegian experience 1970-1992. *Int J Cancer* 1995; 62: 29-33.
- Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res.* 1995; 55:562-5.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preson-Martin S, et al., Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3282-7.
- Boffetta P, Pershagen G, Jolel K-H, Forastiere f, Gaborieau V, Heinrich J, et al., Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 697-701.
- Brinton LA, Hammon RF. Huggins GR et al., Sexual and reproductive risk factor for invasive squamous all cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst* 1989; 79: 23-30.
- Burt RW, Bishop T, Cannon LA, et al., Dominant in heritance in adenomatous polyp and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 1540-44.
- Butterworth CE. Jr. Hatch KD, Gore H et al., Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *Am. J. Clin Natr* 1982; 35. 73-82.
- Chattopadhyay A, Epidemiologic study of oral cancer in eastern India. *Indian J Dermatol* 1978; 34: 59-65.
- Chernrungrroj G. Risk factor for cholangiocarcinoma: a case-control study. Ph.D. Thesis, Yale University; 2000.
- Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, Horng SF, Chiang MH, Pu YS, et al., Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic : a seven year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995; 55: 1296-1300.
- Choi SY, Kahyo H. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004;95:592-5.
- Clarke, E.A. Hatcher J, Mekeown-Eyssen GE. & Lickrish GM. Cervical dysplasia : Association with sexual behavior, smoking and oral contraceptive use. *Am. J Obstet. Gynecol* 1985; 151. 612-616.

- Correa Lima MP, Gomes-da-Silva MH. Colorectal cancer: lifestyle and dietary factors. *Nutr Hosp* 2005; 20(4): 235-41.
- De Stefani E, Denco-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A, Mendilaharsu M, Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a cases-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5: 679 – 82.
- De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract-I. Foods. *Oral Oncol* 1999; 35: 17-21.
- Dean G, McLennan R, McLoughlin H, Shelley E, Causes of death of blue-collar workers at a Dublin brewery, 1954-73. *Br J Cancer* 1979; 40: 581-9.
- Deerasamee S, Martin N, Sontipong S, Sriamporn S, Sriplung H, Srivatanakul P, et al., Cancer registration in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2001;2:79-84.
- Deerasamee, S., Martin, N., Sontipong, S., Sriamporn, S., Sriplung H., Srivatanakul P., Vatanasapt, V., Parkin, D.M., Ferlay, J. *Cancer in Thailand Volume II 1992-1994*, (IARC Technical Report No.34), Lyon, IARC 1999.
- Doll R, Peto R, Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Common Health* 1978; 32: 303-13.
- Donato F, Geiatti U, Tagger A. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatic C and B virus infection, alcohol intake and hepatolithiasis: A case-control study in Italy. *Cancer Cause Control* 2001;12:959-64.
- Dos Santos Silva I. *Cancer epidemiology: principles and methods*. Lyon, France: IARC Press 1999.
- Drinkard CR, Sellers TA, Potter JD, Zheng w, Bostick RM, Nelson CL, et al., Association of body mass index and body fat distribution with risk cancer in older women. *AM J Epidemiol* 1995; 142: 600-7.
- Ekalaksananan T, Pientong C, Kotimanusvanij D, Kongyingyoes B, Sriamporn S, Jintakanon D. The relationship of human papillomavirus (HPV) detection to pap smear classification of cervical-scraped cells in symptomatic women in northeast Thailand. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27 : 117-124.
- Fang JL, Vaca CE, Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis* 1997; 18: 627-32.

- Fournier DB, Erdman JW Jr, Gordon GB, Soy, its components, and cancer prevention: a review of the in vitro, animal and human data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:1055-65.
- Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. *Dig Dis* 1994; 2:276-89.
- Franceschi S, Talamini R, Barra S, Baron AE, Negri E, Bidoli E, et al., smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990; 50: 6502-7.
- Franco EL, Kowalski LP, Oliverira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al., Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 43: 992-1000
- Fraumeni JF, & Hoover R. Immunosurveillance and cancer : epidemiologic observations. In: *Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin* (National Cancer Institute Monograph, No.47) 1977; pp. 121-126.
- Gatta G., Cicolallo L., Cappocacia R., et al., difference in colorectal cancer survival between European and US population : the importance of sub-site and morphology. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2214-22.
- Gatta G., Cicolallo L., Cappocacia R., et al., difference in colorectal cancer survival between European and US population : the importance of sub-site and morphology. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2214-22.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stamper MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, et al., A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 183-91
- González-González J, Maldonado-Garza H, Flores-Rendón R, Garza-Galindo A. Risk factors for colorectal polyps in a Mexican population. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74:295-300.
- Goodman MT, Wilkens LR. Relation of body size and risk of lung cancer. *Nutr Cancer*. 1993; 20:179-86.
- Graham S, Piro R, Graham M et al., Genital cancer in wives of penile cancer patients *Cancer* 1980; 44. 1870-1974.
- Graham S, Rawls W, Swanson M. & McCurtis J. Sex partners and herpes simplex virus type 2 in the epidemiology of cancer of the cervix. *Am. J Epidemiol* 1982; 115. 729-735.

- Guijon FB, Parakevas M. & Brunham R. The association of sexually transmitted diseases with cervical intraepithelial neoplasia : A cases-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1985; 151: 185-190.
- Gupta PC, Survey of demographic characteristics of tobacco use among 99,598 individuals in Bombay, India using handheld computers. *Tobacco Control* 1996; 5: 114-20.
- Hakulinen T, Lehtimäki L, Lehtonen M, Teppo L. Cancer morbidity among two male cohorts with increased alcohol consumption in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1974; 52: 1711 – 14.
- Hanahan D., Weinberg RA.. Hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70
- Hansson LE, Baron J, Nyren O, Bergstrom R, Wolk A, Lindgren A, et al., Early-life risk in-based case-control study in Sweden. *Int. J. Cancer*. 1994; 57: 32-7.
- Harris RWC, Brinton LA, Cowdell RH et al., (1980) Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri *Br. J Cancer* 1980; 42. 359-369
- Harty LC, Caporaso NE, Hayes RB, Winn DM, Bravo-Otero E, Blot WJ, et al., Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1698-1705.
- Haswell-Elkins MR, Mairiang E, Mairiang P, et al., Cross-sectional study of *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in Northeast Thailand. *Int J Cancer* 1994; 59: 505-509.
- Haswell-Elkins, M.R., Sithithaworn, P., Mairiang, E., Elkins, D.B., Wongratanacheewin, S., Kaewkes, S. & Mairiang, P. Immune responsiveness and parasite-specific antibody levels in human hepatobiliary disease associated with *Opisthorchis viverrini* infection. *Clin. Exp. Immunol.* 1991;84:213-218.
- Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis* 1988; 9: 875-84.
- Hecht SS, Rivenson A, Braley J, Dibello J, Adams JD, Hoffmann D. Induction of oral cavity tumors in F344 rats by tobacco-specific nitrosamines and snuff. *Cancer Res* 1986; 41: 4162-6.
- Herrero R, Brinton LA, Reeves WC et al., Sexual behavior, venereal disease, hygiene practices and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer* 1989; 65:380.

- Hirayama T, Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 183-5.
- Hirvonen A, Saarikoski ST, Linnainmaa K, Koskinen K, Husgafvel Pursiainen K, Mattson K, *et al.*, Glutathione S-transferase and N-acetyltransferase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1853-6.
- Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, Kikukawa H, Hanai S, Uchida K, *et al.*, Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, Northeast Thailand. *Int J Cancer* 2005;117:854-60.
- Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K, *et al.*, Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 cases-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 561-9.
- Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J cancer* 1990; 46:796-800.
- Hu J, Johnson KC, Mao Y, Xu T, Lin Q, Wang C, *et al.*, A case-control study of diet and lung cancer in northeast China. *Int J cancer* 1997; 71:924-31.
- Hung HC, Chuang J, Chien YC, Chern HD, Chiang CP, Kuo YS, *et al.*, Genetic polymorphisms of CYP2E1, GSTM1, and GSTT1; environmental factors and risk of oral cancer: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 901-5.
- Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, *et al.*, Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer – a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334:356-61.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Vols. 1-77. Lyon, International Agency for research on Cancer, 1972 – 2001.
- IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver Flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
- Idris AM, Ibrahim SO, Vasstrand EN, Johan-nessen AC, Lillehaug JR, Magnusson B, *et al.*, The Swedish snus and the Sudanese toombak; are they different? *Oral Oncol* 1998; 34: 558-66.

- Jayant K, Deo MG, Oral cancer and cultural practices in relation to betel quid and tobacco chewing and smoking. *Cancer Detect Prev* 1986; 9: 207-13.
- Ji BT, Dai Q, Gao YT, Hsing AW, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, et al., Cigarette and alcohol consumption and the risk of colorectal cancer in Shanghai, China. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11(3): 237-44.
- Ji BT, Weissfeld JL, Chow WH, Huang WY, Schoen RE, Hayes RB. Tobacco smoking and colorectal hyperplastic and adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(5): 897-901.
- Jussawalla DJ, Jain DK, Lung cancer in Grater Boombay: correlations with religion and smoking habits. *Br J Cancer* 1979; 23: 454-63.
- Kabat GC, Wynder EL. Type of alcoholic breverge and oral cancer 1989; 43: 190-4.
- Kaldor J.M., Day, NE., Band, P. et al., Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer and hodgkin's disease : An international collaborative study among cancer registries. *Int. J. Cancer* 1987; 39, 571-583.
- Katsouyanni K, Pershgen G. Ambient air poolution exposure and cancer: *Cancer Cause Control* 1997; 8: 284-91.
- Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:36-47.
- Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. editors. *Cancer in Thailand Vol. IV, 1998-2000*. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2007.
- Kim HJ, Lee SM, Choi NK, Kim SH, Song HJ, Cho YK, et al., Smoking and colorectal cancer risk in the Korean elderly. *J Prev Med Pub Health* 2006; 39(2): 123-9.
- Kim YL. Liver carcinoma and liver fluke infection. *Arzneimittelforschung* 1984; 34:1121-6.
- Kjaer, S.K., de Villiers, E. –M., Haugaard, B.J., Christensen, R.B., Teisen, C., Moller, K.A., Poll, P., Jensen, H., Vestergaard, B.F., Lynge, E. & Jensen, O.M. Human Papillomavirus, herpes simplex virus and cervical cancer incidence in Greenland and Denmark. A population-based cross-sectional study. *Int. J. Cancer* 1988; 41, 518-524

- Kneller RW, McLaughlin JK, Bjelke E, Schuman LM, Blot WJ, Wacholder S, et al., A Cohort study of stomach cancer in a high-risk American Population. *Cancer* 1991; 68:672-8.
- Ko YC, Huang YL, Lee CH, Chen MJ, Lin LM, Tsai CC. Betel quid chewing, cigarette smoking, and alcohol consumption relates to oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 450-3.
- Kono S, Hirohata T, Nutrition and stomach cancer. *Cancer Cases control* 1996; 7: 41 -55
- Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, Seppälä K, Aromaa A, Knekt P, Rautelin H. Gastric cancers in finnish patients after cure of helicobacter pylori infection: a cohort study. *Int J Cancer*. 2010.
- Kremar M. Suchankova A, Kamka O & Vonka V. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type 2 virus III. Presence of herpes simplex type 2 antibody in sera of subjects who developed cervical neoplasia later in the study. *Int. J. Cancer* 1986; 38. 161-165.
- La Vecchia C. Decarli A, Fasoli M, et al. Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract interim results from a case-control study. *Br. J. Cancer* 1986a; 54, 311-317.
- La Vecchia C. Franceschi S. Decarli A et al. Dietary vitamin A and risk of invasive cervical cancer. *Int J. Cancer* 1984; 34, 379-322.
- La vecchia C. Franceschi S. Decarli A et al., Sexual factors, venereal disease, and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *Cancer* 1986b; 58, 935-941.
- La Vecchia LG, Sandstrom A, Westling P, Relationship of Plummer-Vinson diseases to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 1975; 35: 3308-16.
- Laden and HunterDJ, Environmental risk factors and female breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1998; 19:101-23.
- Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami Ho. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Eng J Med* 1994; 331:5-9.
- Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(4): 894-900.

- Lazarevic K, Nagorni A, Rancic N, Milutinovic S, Stosic L, Ilijev I. Dietary factors and gastric cancer risk: hospital-based case control study. 1. J BUON. 2010 ;15(1):89-93.
- Levin ML, Kress LC. & Goldstein H. Syphilis and cancer. NY. State J. Med. 1942; 1737-1745.
- Li J, Li FP, Blot WJ. et al. Correlation between cancers of the uterine cervix and penis in china. J. Natl. Cancer. Inst 1982; 69. 1063-1065.
- Lin J, Zhang SM, Cook NR, Lee IM, Buring JE. Dietary fat and fatty acids and risk of colorectal cancer in women. Am J Epidemiol 2004; 160(10): 1011-22.
- Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer : meta-analysis and review. Cancer Causes Control 1994; 5:73-82.
- Lubin JH, Blot WJ, Berrino F, Flamant R, Gills CR, Kunze M, et al., Patterns of lung cancer risk according to type of cigarette smoked. Int J Cancer 1984; 33: 569-76.
- Lubin JH, Li Jy, Xuan XZ, Cai SK, Luo QS, Yang LF, et al., Risk of lung cancer among and pipe smokers in southern China. Int J Cancer 1992; 51: 390-5.
- Maden C, Beckmann AM, Thomas DB, McKnight B, Sherman KJ, Ashley RL, et al., Human papillomaviruses, herpes simplex viruses and the risk of oral cancer in men. AM J Epidemiol 1992; 135: 1093-1102.
- Marshall JR. Graham S, Byers T. et al. Diet and smoking in the epidemiology of cancer of the cervix. J. Natl. Cancer. Inst 1983; 70, 847-851.
- Mathew A, Peters U, Chatterjee N, Kulldorff M, Sinha R. Fat, fiber, fruits, vegetables, and risk of colorectal adenomas. Int J Cancer 2004; 108(2): 287-92.
- Mc Laughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 1237-43.
- Mdzinarishvili T, Gleason MX, Sherman S. Estimation of hazard functions in the log-linear age-period-cohort model: application to lung cancer risk associated with geographical area. Cancer Inform. 2010 ;9:67-78.
- Merchant A, Husain SS, Hosain M, Fikree FF, Pitiphat W, Siddiqui AR, et al. Paan with out tobacco: an independent risk factor for oral cancer. Int J Cancer 2000; 86: 128-31.

- Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terracini B. Role of tobacco and alcoholic beverage in the etiology of cancer of the oral cavity / oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Res* 1989; 49:19-24.
- Moolgarkar SH, Dewanji A, Luebeck G. Cigarette smoking and lung cancer: reanalysis of the British doctors' data. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 415-20.
- Morse DE, Katz RV, Pendrys DG, Holford TR, Krutchkoff DJ, Eisenberg E, et al. Mouth wash use and dentures in relation to oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol* 1997; 33: 338-43.
- Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2007; 120(3): 664-71.
- Munoz N, de-The G, Aristizabal N et al. Antibodies to herpesviruses in patients with cervical cancer and controls In: de-The G, Epstein MA, & zur Hausen J (eds) *Oncogenesis and herpes viruses II* (IARC Scientific Publications No. 11). Lyon. International Agency for Research on Cancer 1975; Pp. 45-51.
- Munoz, N. & Day, N.E. Oesophageal cancer. In: Schottenfeld, D., Fraumeni Jr., J.F. (eds.) *Cancer Epidemiology and Prevention*, second edition. Oxford, Oxford University Press 1996; pp. 681-706
- Munoz, N. Bosch, F.X., de Sanjose, S., Tafur, L., et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int. J. Cancer* 1992; 743-749
- Munoz, N. Wahrendorf, J., Bang, L.J., Crespi, M. et al. No effect of riboflavine, retinol, and zinc on prevalence of precancerous lesions of oesophagus. Randomized double-blind intervention study in high-risk population of China. *Lancet* 1985; 2, 111-114
- Muscat JE, Richie JP Jr, Thompson S, Wyder EL. Gender Differences in smoking and risk for oral cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 5192-7.
- Niberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svensson C, Pershagen G, Dietary factors and risk of lung cancer in never-smokers. *Int J Cancer* 1998; 78: 430-6.
- Nomura A, Heibrun LK, Stemmermann GN. Body mass index as a predictor of cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 319-23.

- Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al., Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(12): 906-16.
- Nyren O, Bergstrom R, Nystrom L, Engholm GAE, Adami HO, Knutsson A, et al., Smoking and colorectal cancer: a 20 year follow-up study of Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1302-7.
- Oba S, Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, et al., The relationship between the consumption of meat, fat, and coffee and the Risk of colon cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Lett* 2006; 244(2): 260-7.
- Palan PR & Rommney SL. Cellular binding proteins for vitamin A in the normal human uterine cervix and in dysplasia. *Cancer. Res* 1979; 39, 3114-3118.
- Palmer J, Roseuberg L. Cigarette smoking and risk of breast cancer. In: Kelsey J (Ed). *Epidemiologic Reviews*. Baltimore: John Hopkins University School of Hyginene and Public Health, 1993; pp.145-56.
- Parkin DM, Srivatanakul P, Khlai M. Liver Cancer in Thailand. I. A case-control Study of cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 1991;48:328-8.
- Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992; 39: 1268-78.
- Pham TM, Fujino Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Matsuda S, Yoshimura T. Dietary patterns and risk of stomach cancer mortality: the Japan collaborative cohort study. *Ann Epidemiol.* 2010 ;20:356-63.
- Pillow PC, Hursting SD, Duphorne CM, Jiang H, Honn SE, Chang S. et al., Case-control assessment of diet and lung cancer risk in African Americana and Mexican Americans. *Nutr Cancer* 1997; 29: 169-73.
- Pisani P, Whary MT, Nilsson I, Sriamporn S, Wadstroöm T, Fox JG, Ljungh A, Forman D. Cross-Reactivity between Immune Responses to *Helicobacter bilis* and *Helicobacter pylori* in a Population in Thailand at High Risk of Developing Cholangiocarcinoma. *CLIN. VACCINE IMMUNOL* 2008; 15: 1363–1368.

- Poomphakwaen K, Promthet SS, Kamsa-ard S, Vatanasapt P, Chaveepojnkamjorn W, Klaewkla J, Sujirarat D, Pichainarong N. Risk factors for cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Thailand : a nested case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10: 251-8.
- Porreco R, Penn I, Drseguemuller W et al. Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients, obstet. *Gynecol* 1975; 45, 359-364.
- Potter JD, Slaterry ML, Bostick RM, Gapsur SM. Colon cancer: review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 499-545
- Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 916-32
- Reeves WC, Brinton LA, Brenes MM et al. Cases - control study of cervical cancer in Herrera Province. Republic of Panama. *Int. J. Cancer* 1985; 36, 55-60.
- Robertson DJ, Sandler RS, Haile R, Tosteson TD, Greenberg ER, Grau M, et al., Fat, fiber, meat and the risk of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(12): 2789-95.
- Romney SL, Duttaguta C, Nasu J et al. Plasma vitamin C and uterine cervical dysplasias. *Am. J. obstet. Gynecol* 1985; 151, 976-980.
- Romney SL, Plan PR, Duttaguta C. et al. Retinoids and the precenton of cervical dysplasias. *Am. J. obstet. Gynecol* 1981; 141, 890-894.
- Sasson IM, Haley NJ, Hoffmann D et al. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus (letter) *New Engl. J. Med* 1985; 312, 315-316.
- Satarug, S., Haswell-Elkins, M.R., Sithithaworn, P., Bartsch, H., Ohshima, H., Tsuda, M., Mairiang, P., Mairiang, E., Yongvanit, P., Esumi, H., Elkins, D.B. Relationships between the synthesis of N-nitrosodimethylamine and immune responses to chronic infection with the carcinogenic parasite, *Opisthorchis viverrini*, in men. *Carcinogenesis* 1998; 19(3):485-91
- Schachter J, Hill EC, King EB. et al. Chlamydia trachomatis and cervical neoplasia. *J. AM. Med. Assoc* 1982; 248, 2134-2438.
- Schiffman MH, Haley NJ. et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia : Measuring cigarette constituents in the cervix. *Cancer. Res* 1987; 47. 3886-3888.

- Schneider V, Kay S. & Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta. Cytol* 1983; 27, 220-224.
- Shah M, Zhu K, Palmer RC, Wu H. Family history of cancer and utilization of prostate, colorectal and skin cancer screening tests in U.S. men. *Prev Med* 2007.
- Shaib YH, El-Serag HB, Davilla JA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A case-control study. *Gastroenterol* 2005;129:395-6.
- Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, et al., Risk Factors for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Hospital-Based Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2007;22.
- Shim JS, Kang MH, Kim YH, Roh JK, Roberts C, Lee IP, Chemopreventive effect green tea (*Camelia sinensis*) among cigarette smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 384-91.
- Siemiatycki J, Wachoder S, Dewar R, Cardis E, Greenwood C, Richardson L. Degree of confounding bias related to smoking, ethnic group, and socioeconomic status in estimated of the associations between occupation and cancer, *J Occup med* 1998; 30: 617-25.
- Sinha R, Kulldorff M, Currin J, Brown CC, Alavanja MC, Swanson CA, Fried, well-donered meat and risk of lung cancer in women (United States). *Cancer Causes control* 1998; 9: 621-30.
- Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control* 2003; 14(9): 879-87.
- Slattery ML, West DW, Robinson LM, French TK, Ford MH, Schuman KL, et al., Tobacco, alcohol, coffee, and caffeine as risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Epidemiology* 1990; 1: 144-5.
- Smith PG, Kinlen LJ, White GC, Adelstein AM & Fox AJ. Mortality of wives of men dying with cancer of the penis. *Br.J. Cancer* 1980; 41, 422-428.
- Snedeker S, Diaugustine R. Hormonal and environmental factors affecting cell proliferation and neoplasia in the mammary gland. In: Huff J, Boyd J, Barrette J (Eds.). *Cellular and Molecular Mechanisms of Hormonal Carcinogenesis: Environmental Influences*. New York, Wiley-Liss, 1992.
- Sriamporn , S.,Vatanasapt V, Mairiang E,et al . Epidemiologic study of liver cancer using a population-based registry as a guide in Khon Kaen ,Thailand. *Health Reports*.1993; 5 , 51-58

- Sriamporn S, Parkin DM, Pisani P, Suwanrungruang K, Pengsaa P. Behavioural risk factors for cervical cancer from a prospective study in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Cancer Detection and Prevention* 2004; 28 : 334-339.
- Sriamporn S, Parkin DM, Pisani P, Vatanasapt V, Suwanrungruang K, Kamsa-ard S, Pengsaa P, Kritpetcharat O, Pipitgool V, Vatanasapt P. A prospective study of diet, lifestyle, and genetic factors and the risk of cancer in Khon Kaen Province, Northeast Thailand: description of the cohort. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005 Jul-Sep;6(3):295-303.
- Sriamporn S, Pisani P, Pipitgool V, Suwanrungruang K, Kamsa-ard S, Parkin DM. Prevalence of *opisthorchis viverrini* infection and incidence of cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Tropical Medicine and International Health* 2004; 9: 588-594.
- Sriamporn S, Setiawan V, Pisani P, Suwanrungruang K, Sirijaichingkul S, Mairiang P, Parkin DM. Gastric cancer: the roles of diet, alcohol drinking, smoking and *helicobacter pylori* in northeastern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2002;3: 345-352.
- Sriamporn S, Snijders PJF, Pientong C, Pisani P, Ekalaksananan T, Meijer CJLM, Parkin DM. Human papillomavirus and cervical cancer from a prospective study in Khon Kaen, Northeast Thailand. *IJC* 2006; 16: 266-269.
- Sriamporn S, Wiangnon S, Suwanrungruang K, Rungsrikagee D, Sookprasert U, Thipsuntornsak N, Satitvipawee P, Poomphakwaen K, Tokudome S. Risk factors for colorectal cancer in northeast Thailand: lifestyle factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007; 8: 573-577.
- Sriplung H, Sontipong S, Martin N, Wiangnon S, Vootiprux, Cheirsilpa A, Kanchanabat C, Khuhaprema T. *Cancer in Thailand Vol.III*, 1995-1997. Bangkok : Bangkok Medical Publisher; 2003.
- Sriplung H, Wiangnon S, Sontipong S, Sumitsawan Y, Martin N. Cancer incidence trends in Thailand, 1989-2000. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006;7:239-44.
- Srivatanakul P, Parkin DM, Khlat M, et al., Liver cancer in Thailand, II, a case-control study of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1991b; 48: 329-332.
- Srivatanakul P, Parkin DM, Khlat M, et al., The role of infection by *Opisthorchis viverrini*, hepatitis B virus and aflatoxin exposure in the etiology of liver cancer in Thailand: a correlation study. *Cancer* 1991a; 68: 2411-2417.

- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assn* 1996; 96:1027-39
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc.* 1996; 96: 1027-39.
- Strohle A, Maike W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm* 2007; 30(1): 25-32.
- Suwanrungruang K, Sriamporn S, Wiangnon S, Rungsrikagee D, Sookprasert U, Thipsuntornsak N, Satitvipawee P, Poomphakwaen K, Tokudome S (2008). Lifestyle-Related Risk Factors for Stomach Cancer in Northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.*2008; 9: 71-75.
- Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 2010..
- Tansurat P. Opisthorchiasis in : Marcial-Rojas. R. A (ed). *Pathology of protozoa and helminthic disease*, Williams and Wilkins, Baltimore. Pp 536-545; 1971.
- Tao LY, He XD, Cai L, Liu W, Ji WJ, Zhao L, Zhang SM. Case-control study of risk factors in cholangiocarcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2009 ;31:759-63.
- Tao LY, He XD, Qu Q, Cai L, Liu W, Zhou L, Zhang SM. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *Liver Int.* 2010 Feb;30:215-21.
- Tavani A, Gallus S, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C. Cigarette smoking and risk of cancer of colon and rectum: a case-control study from Italy. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 675-81.
- Terry P, Lagergren J, Ye W, Wolk A, Nyren O, Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer. *Gastroenterology* 2001; 120: 387-91.
- Tredaniel J, Bofetta P, Buiatti E, Saraci R, Hirsch A. Tobacco Smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 1997; 72: 565-73.
- Tretli S, Røksaun TE. Height, weight and cancer of the oesophagus and stomach: a follow up study in Norway. *Eur J cancer Prev.* 1999; 8: 115-22.
- Trichopoulou A. Olive oil and breast cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6:475-6.

- Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981; 27: 1-4.
- Tsong WH, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Sun CL, Yu MC. Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer: The Singapore Chinese Health Study. *Br J Nutr* 2007; 97(3): 430-4.
- Uttaravichien T, Buddhiisawasdi V, Prirojkul C. Bile duct cancer and the liverfluke Pathology, presentation and surgical management. *Asian J Surg* 1996;38: 610-5.
- Vatanasapt V, Martin N, Sriplung H, Chindavijak K, Sontipong S, Sriamporn S, Parkin DM, Ferlay J. Cancer incidence in Thailand 1988-1991. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1995; 4 : 475-483.
- Vatanasapt V, Tangvoraphonkchai V, Titapant V, Pipitgool V, Viriyapap D, Sriamporn S. A high incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990; 21 : 489-494.
- Vatanasapt, V., Martin, N., Sriplung, H., Chindavijak, K., Sontipong, S., Sriamporn, S., Parkin DM, Ferlay J. (1993) Cancer in Thailand 1988-1991. IARC Technical Report No.16. Lyon 1993
- Verla-Tebit E, Lilla C, Hoffmeister M, Brenner H, Chang-Claude J. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in Germany: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2006; 119(3): 630-5.
- Villa LL. & Franco M. (1989) Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J. Natl. Cancer. Int* 1989; 81:332.
- Vonka V. Kanka J. & Hirsch I et al. Prospective study in the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex & virus type 2 antibody presence in sera taken at enrollment. *Int. J. Cancer* 1984; 33, 61-66.
- Vonka V. Kanka J. & Roth Z (1987) Herpes simplex type 2 virus and cervical neoplasia. *Adv. Cancer. Res* 1987; 48, 149-191.
- Waller HT. Height, weight and mortality. The Norwegian Experience. *Acta Med Scand Suppl* 1994; 679: 1-56.
- Wakai k, Hirose K, Matsuo K, Ito h, Kuriki K, Suzuki T, et al., Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study. *J Epidemiol* 2006; 16(3): 125-35.

- WCRF Panel (Potter JD, Chair). Diet, Nutrition, and the prevention of cancer: A Global Perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer research. Washington, DC, 1997, chapter 4.10.
- Welp EA, Weiderpass E, Boffetta P, Vainio H, Vasama-Neuvonen K, Pettralia S, et al., Environmental risk factors of breast cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24:3-7.
- Welzel TM, Møller H, Gloria. Risk factors for intrahepatic Cholangio-carcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer* 2007;120:628-41.
- Wingo PA, Ries LAG, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 675-90.
- Winkelstein W, Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix : hypothesis. *AM. J. Epidemiol* 1977; 106. 257-259.
- Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF, Snuff dipping and Oral cancer among women in the southern United States. *N Eng J Med* 1981; 304: 745-9.
- Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeulen NP. Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1999;29:59-124
- Wright NH, Vessey MP, Kenward B. et al. Neoplasia and dysplasia of the cervix uterine and contraception a possible protective effect of the diaphragm. *Br. J. Cancer* 1978; 38, 273-279.
- Wu AH, Ziegler RG, Nomura AM, West DW, Kolonel LN, Horn-Ross PL, et al., Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1437S-1443S.
- Wynder EL, Kabat G, Rosenberg S, Levenstein M. Oral cancer and mouthwash use. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 255-60.
- Wynder EL, Kabat GC. The effect of low-yield cigarette smoking on lung cancer risk. *Cancer* 1988; 62: 1223-30.
- Wynder EL, Shigematsu T. Environmental factors of colon and rectum cancer. 1967; 20: 1520-61 Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al., Hepatitis C virus infection as a likely

- Ye W, Ekstrom AM, Hansson LE, Bergstrom R, Nyren O. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by cancer by sub-site and histologic type. *Int J Cancer*. 1999; 83: 223-9.
- Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA, et al., Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:547-56.
- Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jiang PJ, Ma DQ, et al., Tobacco smoking, alcohol consumption and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Cause Control* 1990; 1: 173-9.
- Zheng W, Blot WJ, Shu Xo, Diamond EL, Gao YT, Ji BT. et al., Risk factors for oral and pharyngeal cancer in Shanghai, with emphasis on diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1: 441-8.
- Zunzunegui MV, King MC, Coria CF. & Charlet J. Male influence on cervical cancer risk risk. *AM. J. Epidemiol* 1986; 123, 302-307.