

การศึกษาความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของช่วงเวลาในการคัดกรองมะเร็งตับใน
ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับยาต้านไวรัส



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in non-cirrhotic chronic
HBV patients under anti-viral therapy



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล ของช่วงเวลาในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับ อักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับยาต้านไวรัส
โดย	น.ส.แสงดาว บุญกะยะ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ นิมนงค์)

แสงดาว บุญเกษะ : การศึกษาความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของช่วงเวลาในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับยาต้านไวรัส. (Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in non-cirrhotic chronic HBV patients under anti-viral therapy) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร. พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจPh.D.

ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย: อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแตกต่างกันตามปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบระดับไวรัสในเลือดนั้นมียุติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ HCC ต่ำที่สุด

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย: การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความคุ้มค่าทางต้นทุน-ประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ HCC ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ระยะเวลาแตกต่างกัน ได้แก่การตรวจคัดกรองปีละสองครั้ง, ปีละหนึ่งครั้ง และไม่ตรวจคัดกรองเลย

ระเบียบวิธีวิจัย: ออกแบบแบบจำลองการวิเคราะห์การตัดสินใจ แบ่งการศึกษาเปรียบเทียบเป็น 3 วิธี คือการตรวจคัดกรองปีละสองครั้ง, การตรวจคัดกรองปีละครั้ง และไม่ตรวจคัดกรองเลย โดยจำลองระยะของมะเร็งตับที่ตรวจพบและการรักษามะเร็งตับในแต่ละวิธีการ ศึกษาต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ผลลัพธ์ทางสุขภาพคือปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น, ปลูกสุขภาพ, และอัตราส่วนต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาพ

ผลการศึกษา: ต้นทุนรวมตรงทางการแพทย์ที่ใช้ในการตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับได้แก่ 0 บาท ในกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจคัดกรอง, 20,709,000 บาทในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองปีละครั้ง และ 41,418,000 บาทในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองปีละสองครั้ง เมื่อใช้กลุ่มที่ไม่ได้ตรวจคัดกรองเป็นตัวเปรียบเทียบ ค่าอัตราส่วนต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาพของกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองปีละครั้งเท่ากับ 3,912,304 บาทต่อหนึ่งปีสุขภาพ และค่าอัตราส่วนต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาพของกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองปีละสองครั้งเท่ากับ 6,826,371 บาทต่อหนึ่งปีสุขภาพ การตรวจคัดกรองทั้งสองวิธีการไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับเพดานที่เต็มใจจะจ่ายของไทยเท่ากับ 160,000 บาท

สรุปผลการวิจัย: การตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบไวรัสในเลือดหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ซึ่งประกอบด้วยการทำอัลตราซาวด์และการตรวจระดับซีรัมอัลฟาฟิโตโปรตีน ไม่มีความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ทางต้นทุน-ประสิทธิผล

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2565

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6470076130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: cost effectiveness analysis, chronic HBV infection, anti-viral therapy, non-cirrhosis, hepatocellular carcinoma surveillance

Sangdao Boonkaya : Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in non-cirrhotic chronic HBV patients under anti-viral therapy. Advisor: Assoc. Prof. Dr. Roongruedee Chaiteerakij, Ph.D.

Background: The incidence rate of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection is varied depending on multiple factors. Non-cirrhotic treated CHB patients with undetected viral load had the lowest HCC incidence rate. This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of different HCC surveillance strategies, i.e., semi-annual surveillance, annual surveillance, and non-surveillance, in these patients.

Method: Decision tree of 3 different strategies included, semi-annual surveillance, annual surveillance, and non-surveillance, were established to simulate development and management of HCC. Direct medical cost included costs of surveillance and costs of treatment. Health outcomes were determined as life years and quality adjusted life years. Costs and health outcomes were compared as incremental cost-effectiveness ratio.

Result: The total lifetime costs of surveillance per person for HCC diagnosed were 0 THB, 20,709,000 THB, and 41,418,000 THB in the non-surveillance, annual surveillance, and semi-annual surveillance groups, respectively. Using the non-surveillance strategy as a reference, the semi-annual strategy provided an ICERs of 3,912,304 THB/QALY and the annual strategy provided an ICERs of 6,826,371 THB/QALY. Both strategies resulted not cost-effective when compared to using the traditional 160,000 THB per QALYs cost-effectiveness threshold. These findings indicated that HCC surveillance in the very low incidence group is not cost-effective.

Conclusion: The standard recommendation of HCC surveillance including abdominal ultrasound and serum alpha-fetoprotein is not cost-effective in non-cirrhotic treated CHB patients.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2022

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้ด้วยความเมตตาและความช่วยเหลือจาก รศ.ดร.พญ. รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา

ขอขอบพระคุณ รศ.นพ.กิตติยศ ภู่วรรณ รองผู้อำนวยการโรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล และ รศ.ดร.วิริชดา ปานงาม ภาควิชาสูติวิทยาเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ช่วยให้เมตตาให้คำแนะนำในการออกแบบโมเดลจำลองการวิเคราะห์ และสอนการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล จนผลงานชิ้นนี้เสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณครอบครัวและบุคคลใกล้ชิด สำหรับทุกความช่วยเหลือและกำลังใจที่มีให้แก่ข้าพเจ้าตลอดมา

แสงดาว บุญกะยะ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย	1
1.2 คำถามของการวิจัย	4
คำถามหลัก (primary research question)	4
คำถามรอง (secondary research question).....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	5
1.4 สมมุติฐาน	5
1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	6
รูปที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย.....	6
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	7
1.7 คำสำคัญ.....	7
1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	7
1.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมทางจริยธรรม.....	8
1.10 ข้อจำกัดทางการวิจัย.....	9
1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย	9
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	14

3.1 รูปแบบการวิจัย	14
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	14
3.2.1 ประชากร (population).....	14
ก ประชากรเป้าหมาย . (target population).....	14
ข เกณฑ์การคัดเลือกเข้า .(inclusion criteria).....	14
ค เกณฑ์การคัดออก . (exclusion criteria).....	15
3.2.2 การสังเกตและการวัด	15
3.3 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	15
3.4 การรวบรวมข้อมูล.....	18
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	19
3.6 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	19
3.7 สถานที่ทำวิจัย (venue of the study).....	19
3.8 งบประมาณ (budget).....	20
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	21
4.1 ข้อมูลทางคลินิก (clinical data)	22
4.2 ข้อมูลต้นทุน (cost data).....	24
4.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ (health outcome).....	25
4.4 การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis).....	28
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	30
5.1 อภิปรายผล	30
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	33
บรรณานุกรม.....	34
ประวัติผู้เขียน.....	40

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่พบมากขึ้นทั่วโลก ในประเทศไทย พบบ่อยเป็นอันดับ 1 ในเพศชาย อันดับ 3 ในเพศหญิง และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากมะเร็งอันดับหนึ่ง ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็งตับชนิด HCC ได้แก่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรัง ตับแข็งจากทุกสาเหตุ การดื่มสุราหรือการมีภาวะไขมันเกาะตับ โดยสาเหตุของมะเร็งตับในประเทศไทยมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (1)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับชนิด HCC ให้สูงขึ้นกว่าคนทั่วไป 5-100 เท่า (2) ปัจจุบันในประเทศไทยคาดว่าจะมีประชากรที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอยู่ที่ 2.2-3 ล้านคน (3) ซึ่งการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังนั้นมีการดำเนินโรคหลากหลายระยะ ขึ้นกับปริมาณไวรัส, Hepatitis e antigen (HBeAg), Hepatitis B surface antigen (HBsAg) และระดับ Alanine aminotransferase (ALT) ความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดมะเร็งตับชนิด HCC ในแต่ละคนมีความแตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากตัวผู้ป่วย (host factor) ได้แก่ เป็นเพศชาย, สูงอายุ, มีภาวะตับแข็งหรือภาวะตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมด้วย, การดื่มสุรา, มีโรคร่วม ได้แก่ โรคอ้วน, โรคเบาหวาน (4) ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากตัวไวรัส (viral factor) ได้แก่ การมี HBeAg เป็นบวก, virus genotype C/D/F, มีระดับ HBV DNA สูง, มีการติดเชื้อ Hepatitis C virus (HCV) หรือ Hepatitis D virus (HDV) หรือ Human immunodeficiency virus (HIV) ร่วมด้วย, มี Core promotor mutation (5) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงดังที่กล่าวมานี้จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งตับชนิด HCC มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง

ในส่วนของการป้องกันและการเกิดมะเร็งตับชนิด HCC ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังนั้น จากการศึกษา Meta-analysis แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาต้านไวรัสชนิด nucleoside/nucleotide analogue จนระดับไวรัสปริมาณน้อยกว่าที่จะตรวจพบในเลือด (undetectable HBV viral load) ช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งตับชนิด HCC ได้ (6)

แม้ว่าในปัจจุบันวิธีการรักษามะเร็งตับจะมีความก้าวหน้าอย่างมาก แต่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยยังคงสูง เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากมักจะได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตับในระยะท้ายของโรค ดังนั้นกระบวนการตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับจึงมีประโยชน์อย่างมาก เพราะหากตรวจพบมะเร็งตับในระยะต้น (early-stage HCC) จะทำให้ผู้ป่วยสามารถได้รับการรักษาแบบหายขาดได้ (curative treatment) สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับได้ (7)

แนวทางสากลในการตรวจคัดกรองเพื่อหาหามะเร็งตับของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในปัจจุบัน แนะนำให้ตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องและระดับซีรัม alpha-fetoprotein (serum AFP) ทุก 6 เดือน (9,10,11) ยกเว้นของประเทศญี่ปุ่นที่แนะนำให้ตรวจติดตามทุก 3-4 เดือนในรายที่มีภาวะตับแข็ง (12) แนวทางของประเทศไทยอิงตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ.2558 แนะนำให้ตรวจคัดกรองทุก 6 ถึง 12 เดือนในผู้ป่วยทุกรายที่มีข้อบ่งชี้คือ มีภาวะตับแข็ง, เพศชายที่มีอายุมากกว่า 40 ปี, เพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี, และผู้ป่วยที่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว (13)

จากการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับชนิด HCC ในกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง พบว่าผู้ป่วยเพศชายที่มีภาวะตับแข็งและไม่ได้รับยาต้านไวรัส โอกาสของการเกิดมะเร็งตับอยู่ที่ 4.89 % ต่อปี ส่วนผู้ป่วยเพศชายที่มีภาวะตับแข็งแต่ได้รับยาต้านไวรัส โอกาสของการเกิดมะเร็งตับลดลงมาเล็กน้อยอยู่ที่ 4.31 % ต่อปี แต่พบว่าในผู้ป่วยเพศชายที่ไม่มีภาวะตับแข็งและ

ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส อุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งตับลดลงอย่างมากเหลือเพียง 0.21 % ต่อปี (8) ผลการศึกษาในผู้ป่วยเพศหญิงให้ข้อมูลไปในทางเดียวกันแต่อุบัติการณ์ลดลงกว่าเพศชายในทุกกลุ่มการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิงที่มีภาวะตับแข็งและไม่ได้รับยาต้านไวรัส มีโอกาสของการเกิดมะเร็งตับอยู่ที่ 4.49 % ต่อปี ผู้ป่วยเพศหญิงที่มีภาวะตับแข็งแต่ได้รับยาต้านไวรัส มีโอกาสเกิดมะเร็งตับ 3.21 % ต่อปี และผู้ป่วยเพศหญิงที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส มีโอกาสเกิดมะเร็งตับ 0.20 % ต่อปี (8) จากข้อมูลดังกล่าวพบว่าในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับสูง และผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับต่ำนั้นอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับแตกต่างกันอย่างชัดเจน ดังนั้นการตรวจเฝ้าระวังเพื่อหามะเร็งตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในแต่ละรายควรมีช่วงเวลาที่แตกต่างกันตามระดับความเสี่ยงของผู้ป่วย โดยอัตราการเกิดมะเร็งตับที่ 0.2% ต่อปี นั้นเป็นอุบัติการณ์ที่ต่ำมาก ดังนั้นอาจจะต้องใช้ค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองจำนวนมากเพื่อตรวจพบเคสที่เป็นมะเร็งตับ 1 เคส การตรวจคัดกรองในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความคุ้มค่าหรือไม่ ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผล (14)

จากการประมาณจำนวนผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุมากกว่า 50 ปีในประเทศไทย ในปี พ.ศ.2559 มีจำนวนทั้งสิ้น 988,459 คน (15) หากคิดตามข้อบ่งชี้ทางอายุที่มากกว่า 50 ปี ในการคัดกรองผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จะพบว่าการที่จะมีการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับได้ตรงตามแนวทางมาตรฐาน (16) นั้นจะต้องทำอัลตราซาวด์ช่องท้องทั้งสิ้นจำนวน 1,976,919 ครั้ง/ปี ซึ่งในปัจจุบันประเทศไทยมีรังสีแพทย์ทั่วไปโดยประมาณ 2,100 คนที่ทำหน้าที่อัลตราซาวด์ช่องท้องเพื่อคัดกรองมะเร็งตับ (17) เมื่อเทียบกับปริมาณรังสีแพทย์ในประเทศแล้ว พบว่าปริมาณไม่เพียงพอกับภาระงานการคัดกรองมะเร็งตับชัดเจน หากสามารถลดจำนวนครั้งของการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ก็อาจจะทำให้ทรัพยากรทางด้านรังสีแพทย์ไปทำงานในส่วนอื่นที่มีความจำเป็นหรือเพิ่มการคัด

กรองในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากกว่าการมาคัดกรองในกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับต่ำ

ในส่วนของค่าใช้จ่ายทางตรง (direct medical cost) อ้างอิงจากราคาจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในการคัดกรองตามมาตรฐาน หากทำการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง (ราคา 800 บาท) และ serum AFP (ราคา 270 บาท) ทุก 6 เดือน ราคาค่าตรวจจะอยู่ที่ 2,140 บาท/คน/ปี หากคิดตามจำนวนผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีราคาทั้งหมดคือ 2,115,302,260 บาท/ปี แต่หากตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องและ serum AFP ห่างขึ้นเป็นทุก 12 เดือน ราคาค่าตรวจจะอยู่ที่ 1,070 บาท/คน/ปี คิดเป็นราคาทั้งหมดคือ 1,057,651,130 บาท/ปี ดังนั้นหากเราสามารถเลือกกลุ่มในการคัดกรองให้เหมาะสมตามความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ ก็อาจจะสามารถลดค่า direct medical cost จากค่าการตรวจคัดกรองลงได้

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

ช่วงระยะเวลาของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับยาต้านจนระดับไวรัสต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือด ที่ระยะเวลา 6 เดือน, 12 เดือน หรือการไม่ตรวจคัดกรองเลย มีความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ทางต้นทุน-ประสิทธิผลหรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

ช่วงเวลาในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับยาต้านจนระดับไวรัสต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือด 3 แบบคือ ทุก 6 เดือน, ทุก 12 เดือน

และการไม่ตรวจคัดกรองเลย การคัดกรองแบบใดมีความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ทางต้นทุน-
ประสิทธิผลมากที่สุด

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1. เพื่อประเมินหาความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ทางต้นทุน-ประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในแต่ละวิธีที่มีช่วงเวลาของการคัดกรองแตกต่างกัน ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับยาต้านจนระดับไวรัสต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือด

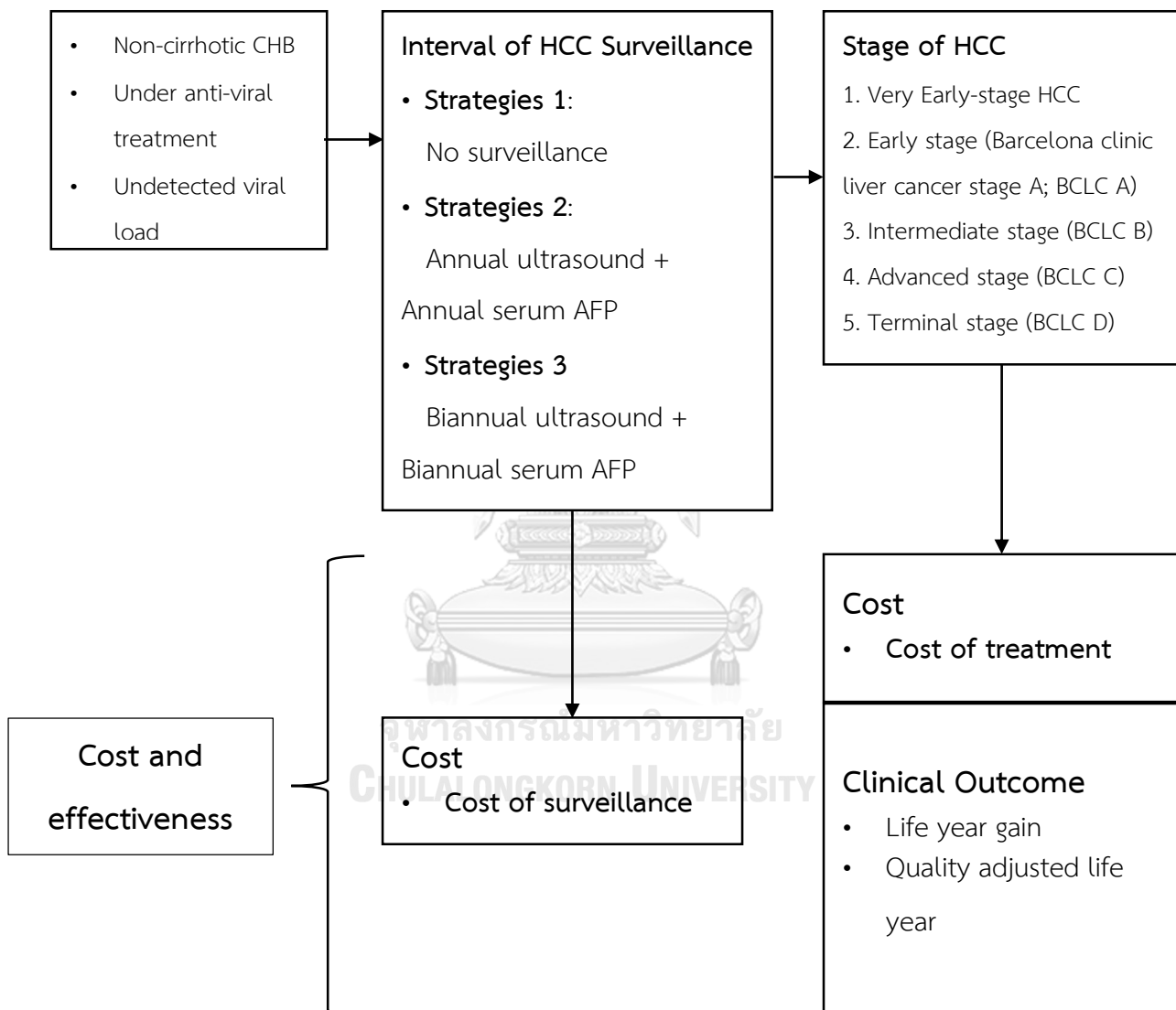
1.3.2. เพื่อหาช่วงเวลาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดในการคัดกรองหามะเร็งตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับยาต้านจนระดับไวรัสต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือด

1.4 สมมุติฐาน

การยืดช่วงเวลาการคัดกรองมะเร็งตับให้นานขึ้นจาก 6 เดือนเป็น 12 เดือนหรือไม่ตรวจคัดกรองเลยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับยาต้านจนระดับไวรัสต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือด มีความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ทางต้นทุน-ประสิทธิผล

1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



(คำย่อ CHB; chronic hepatitis B, HCC; hepatocellular carcinoma, AFP; Alpha-fetoprotein, BCLC; Barcelona clinic liver cancer)

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

- เก็บข้อมูลค่าใช้จ่ายในการคัดกรองมะเร็งตับและการเกิดมะเร็งตับเมื่อระดับไวรัสต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือดหลังจากที่ได้รับยาต้านไวรัส โดยสันนิษฐานว่าผู้ป่วยไม่ได้มีภาวะดื้อยา (drug resistance) และเกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virological failure)
- สันนิษฐานว่าความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ ซึ่งเป็นตัวแปรกวน (confounding factor) มีค่าไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ต้องการศึกษา



1.7 คำสำคัญ

- cost effectiveness, hepatocellular carcinoma surveillance, non-cirrhosis, chronic HBV infection, anti-viral therapy

1.8 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็ง ที่ได้รับยาต้านไวรัส โดยยาต้านไวรัสเป็นยาชนิดใดก็ได้ ที่ทำให้ระดับไวรัสหลังการรักษาต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือด
- ภาวะตับแข็ง ระบุจาก รหัส ICD Code ของ cirrhosis ได้แก่ K74.0, K74.6, ผลตรวจจากอัลตราซาวด์ช่องท้องจากผลอ่านของรังสีแพทย์, ผลตรวจจากเครื่องตรวจพังผืดในตับ (fibroscan) คือค่า transient elastography (TE) ที่มากกว่า 12 kilopascals (KPa) (18)
- มะเร็งตับในระยะต้น (early-stage HCC) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับที่มีก้อนเดียว ขนาดน้อยกว่าเท่ากับ 5 เซนติเมตร หรือมีมะเร็งตับไม่เกินสามก้อน โดยที่แต่ละก้อนมี

ขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร และมะเร็งตับที่มีขนาดเกินระยะต้น คือมะเร็งตับระยะท้าย (late-stage HCC)

- สำหรับกลุ่มที่ไม่ได้รับการคัดกรองมะเร็งตับ ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตับเมื่อผู้ป่วยมีอาการที่เกิดจากมะเร็ง หรือตรวจพบโดยบังเอิญจากการทำการตรวจภาพถ่ายทางรังสีด้วยวัตถุประสงคอื่นที่ไม่ใช่การคัดกรองมะเร็งตับ

1.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมทางจริยธรรม

ผู้วิจัยจะปฏิบัติตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคนทั้ง 3 ข้อ ได้แก่ “หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) โดยการขอความยินยอม แต่การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม ไม่มีการติดต่อเพื่อเก็บข้อมูลโดยตรงจากผู้ป่วยที่เป็น target population ที่เข้าร่วมการวิจัย จึงขอยกเว้นการขอความยินยอมโดยตรงจากผู้ป่วย โดยจะขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้วิจัยจะเคารพความเป็นส่วนตัวและการเก็บรักษาความลับ ในแบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยจะไม่มีตัวบ่งชี้ถึงผู้ป่วย ไม่มีการเปิดเผยชื่อหรือข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นรายบุคคลโดยเสนอผลวิจัยเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence) ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆ อาจเกิดความเสี่ยงต่อตัวผู้เข้าร่วมวิจัย คือ ข้อมูลความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจรั่วไหล แต่ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลในแบบบันทึกที่ไม่มี identifiers และหลักความยุติธรรม (justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน มีการกระจายประโยชน์และความเสี่ยงอย่างเท่าเทียมกัน”

1.10 ข้อจำกัดทางการวิจัย

จากการศึกษาแบบ retrospective study มีข้อจำกัดในจำนวนประชากรในแต่ละกลุ่ม Strategies และประชากรบางกลุ่มการศึกษาอาจไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ข้อมูลได้

1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

หากผลของการศึกษานี้ พบว่ามีความคุ้มค่าในการคัดกรองมะเร็งระดับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับยาต้านไวรัส อาจทำให้สามารถลดจำนวนครั้งของการคัดกรองมะเร็งระดับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ลงได้ ซึ่งจะช่วยลดค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในการ surveillance ในส่วน direct medical cost และสามารถนำกำลังทรัพยากรที่จำกัด เช่น การทำอัลตราซาวด์ช่องท้องโดยรังสีแพทย์ ไปใช้ในการเฝ้าระวังและคัดกรองกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงกว่าในการเกิดมะเร็งตับ

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Monica C. Robotin และคณะ ทำการศึกษาในประชากรเอเชียที่มีอายุมากกว่า 35 ปี ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง โดยวัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อศึกษาความคุ้มค่าของการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล ระหว่างการตรวจคัดกรองมะเร็งตับเพียงอย่างเดียวกับการตรวจคัดกรองมะเร็งตับควบคู่ไปกับการป้องกันมะเร็งตับ (HCC prevention) ด้วยการให้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบี โดยผลลัพธ์ของการศึกษาคือ ต้นทุนที่ใช้ ปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (quality adjusted life years, QALYs) และค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล ส่วนเพิ่ม (incremental cost effectiveness ratio, ICER) โดยการศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี คือผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปีและระดับ HBV DNA $\geq 20,000$ IU/ml หรือ ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี ที่มีระดับ HBV DNA $\geq 2,000$ IU/ml ร่วมกับมีระดับ ALT สูงกว่า 1.5 เท่าของ upper normal limit ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยาต้านไวรัสตับอักเสบบี เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดมะเร็งตับร่วมกับการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา คือมีระดับ ALT ที่ปกติ จะได้รับการคัดกรองหามะเร็งตับเพียงอย่างเดียว ตรวจคัดกรองมะเร็งตับโดยการ ทำอัลตราซาวด์ช่องท้องและตรวจระดับ serum AFP ปีละสองครั้ง พบว่ากลุ่มที่มีความคุ้มค่าทางการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล คือกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งตับร่วมกับการตรวจคัดกรองหามะเร็งตับ (18)

Yaojen Chang และคณะ ทำการศึกษาโดยมีจุดประสงค์เพื่อหาคำตอบว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งระยะต้น (early-stage cirrhosis) นั้นมีความคุ้มค่ามากกว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่ได้มีภาวะตับแข็ง โดยออกแบบ Markov-based decision model และใช้ 2 การศึกษาที่เกี่ยวข้อง คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งระยะต้น และอีกการศึกษาคือกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแต่ไม่มีภาวะตับแข็ง หาค่า

ICERs ระยะเวลาของการศึกษาคือ 25 ปี ผู้ป่วยในการศึกษามีอายุมากกว่า 50 ปี ในกลุ่มที่มีภาวะตับแข็งให้ทำอัลตราซาวด์ทุก 3 เดือน กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็งแต่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังให้ทำอัลตราซาวด์ทุก 12 เดือน เทียบทั้งสองกลุ่มนี้กับการไม่ตรวจคัดกรองเลย ค่า ICERs ของการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งเท่ากับ \$25,578 และค่า ICERs ของการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งเท่ากับ \$15,191 พบว่าการตรวจคัดกรองที่ความคุ้มค่าทางต้นทุนประสิทธิผลมากกว่าคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง สำหรับในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังโดยไม่มีตับแข็งแนะนำให้ยาต้านไวรัสในเคสที่มีระดับไวรัสสูงเพื่อป้องกันการเกิดภาวะตับแข็ง โดยระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังยังไม่ชัดเจน ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมในแต่ละกลุ่มความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งตับ (19)

Prabhu P. Gounder และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางต้นทุนประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ HCC ระหว่างสองวิธีคือการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องเพียงอย่างเดียวกับการตรวจคัดกรองเบื้องต้นด้วยระดับ serum AFP แล้วจึงทำตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องเมื่อผล serum AFP มากกว่า 10 ng/ml โดยประชากรในการศึกษาเป็นชาวอะลาสก้าจำนวน 839 คน ที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง เป็นเพศชายที่อายุมากกว่า 40 ปี, เพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี ระหว่างปี ค.ศ. 1983-2021 โดยผลการศึกษาพบว่าค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการตรวจคัดกรองสูงกว่าในกลุ่มที่ทำอัลตราซาวด์ช่องท้องเพียงอย่างเดียว ราคาการตรวจคัดกรองคือ \$814,000 มีจำนวนปีที่ชีวิตเพิ่มขึ้น (Life year gained, LYG) เท่ากับ 38.9 ปี ค่าใช้จ่ายที่ใช้ในกลุ่มตรวจคัดกรองโดยการตรวจ serum AFP ก่อนอยู่ที่ \$357,000 มี LYG เท่ากับ 27.8 ปี ผลการศึกษาสรุปว่า แม้ว่าการใช้การตรวจตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องเพียงอย่างเดียว

จะได้จำนวนปีชีวิตที่เพิ่มขึ้นมากกว่าการตรวจคัดกรองเบื้องต้นด้วย serum AFP แต่การใช้ AFP เป็นตัวคัดกรองเบื้องต้นนั้นสามารถลดค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรอง และเพิ่มความเข้าถึงในการตรวจคัดกรองได้มากขึ้น โดยเฉพาะในกรณีที่ทรัพยากรมีจำกัด (20)

จากการศึกษาของ Farhang Zangneh และคณะ ได้ทำการศึกษาถึงความคุ้มค่าในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ HCC ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีภาวะตับเป็นพังพืดระยะที่ 3 (F3 liver fibrosis) หลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยา โดยเปรียบเทียบระหว่างการตรวจคัดกรองปีละสองครั้ง (semi-annual surveillance) และตรวจคัดกรองปีละครั้ง annual surveillance ค่า parameter ของการศึกษาได้จากวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและจากการประมาณของผู้เชี่ยวชาญ ผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาคือปีสุขภาวะ (QALY) ราคาต้นทุนและค่า ICERs ผลการศึกษาพบว่า สำหรับอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ HCC ที่ 0.5% ต่อปีการตรวจคัดกรองแบบ semi-annual และ annual มีค่า ICERs เท่ากับ \$106,792 และ \$72,105 ต่อ QALY ตามลำดับ หากการตรวจคัดกรองทำในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งค่า ICER ของการคัดกรองแบบ semi-annual เท่ากับ \$48,729 ต่อ QALY ซึ่งมีความคุ้มค่าในการตรวจคัดกรอง สำหรับผู้ป่วยที่มี F3 fibrosis มีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ HCC ที่ 0.3-0.4% ต่อปี การตรวจคัดกรองแบบ semi-annual ได้ค่า ICERs เท่ากับ \$188,157 ต่อ QALY ซึ่งแม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ HCC จะเพิ่มขึ้นตามอายุ การตรวจคัดกรองมะเร็งตับจะมีแนวโน้มคุ้มค่ามากขึ้นเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าค่า ICERs จะอยู่ต่ำกว่าเพดานความเต็มใจที่จะจ่าย (willingness-to-pay threshold) เมื่อผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งหรือ มีอัตราส่วนของค่าเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) ต่อเกร็ดเลือดมากกว่า 2 หรือมีค่า Fibrosis-4 (FIB-4) index มากกว่า 3.25 การศึกษานี้ให้ข้อสรุปว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี

ซีเรื้อรังที่ได้รับยาต้านไวรัสจนตรวจไม่พบเชื้อไวรัสหลังรักษา (sustained virologic response, SVR) จะมีความคุ้มค่าในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง แต่ไม่มีความคุ้มค่าในผู้ป่วยที่ตับเป็น F3 fibrosis (22)

จากข้อมูลข้างต้นให้ข้อสรุปว่าการคัดกรองในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วยการตรวจ serum-AFP และอัลตราซาวด์ช่องท้องจะมีความคุ้มค่าเมื่อทำในผู้ป่วยมีภาวะตับแข็ง และการให้รักษาด้วยยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ จะช่วยเพิ่มความคุ้มค่าในการตรวจคัดกรองมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา ในส่วนของระยะเวลาของการคัดกรองที่เหมาะสมในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังนั้นยังไม่มีข้อมูลไม่ชัดเจน

มีข้อมูลการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มีตับเป็นพังผืดระยะ F3 หลังจากที่ได้รับยาต้านไวรัสจนตรวจไม่พบระดับไวรัสในเลือด อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับอยู่ที่ 0.3-0.4% ต่อปี ซึ่งมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับประชากรของนักศึกษาที่ พบว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งตับนั้นไม่มีความคุ้มค่าทางการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล

ทางผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบระดับไวรัสในเลือด ว่า หากยืดช่วงระยะเวลาของการคัดกรองให้นานมากขึ้นกว่าแนวทางมาตรฐาน หรือการไม่ตรวจคัดกรองเลย จะมีความคุ้มค่าทางการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลหรือไม่ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

- สถิติเชิงพรรณนา (descriptive study) ในการรายงานลักษณะผู้ป่วย
- ต้นทุนทางการแพทย์ (direct medical costs)
- การศึกษาวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost effectiveness analysis)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

3.2.1 ประชากร (population) ใช้ข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้หัวข้อ “Machine learning models for predicting HCC development in patients with chronic viral hepatitis B infection” เป็นการศึกษาความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดมะเร็งตับ (HCC) ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ซึ่งมีประชากรผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำนวน 3,187 คน ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2551 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2560

ก. ประชากรเป้าหมาย (target population)

คือผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบระดับไวรัสในเลือด

ข. เกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria)

ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

เพศชายที่มีอายุมากกว่า 40 ปี

เพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 50 ปี

ได้รับยาต้านจนระดับไวรัสต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือด

ค. เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

มีภาวะตับแข็ง

3.2.2 การสังเกตและการวัด

หาค่า parameter ที่สนใจจากประชากร ที่ตรงตามเกณฑ์ inclusion และ exclusion criteria จากการศึกษา “Machine learning models for predicting HCC development in patients with chronic viral hepatitis B infection” แทนค่าที่ได้ลงในโมเดลของการศึกษา

หาต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical cost) ทั้งหมดที่ใช้ในการตรวจคัดกรองของแต่ละวิธี และต้นทุนที่ใช้ในการรักษามะเร็งตับที่วินิจฉัยของแต่ละวิธีการ (strategies) ที่ โดยต้นทุนอ้างอิงจากราคาบริการของหน่วยบริการของกรมบัญชีกลางและสาธารณสุข ในปี พ .ศ. 2564 โดยใช้หน่วยราคาเป็นบาท (THB)

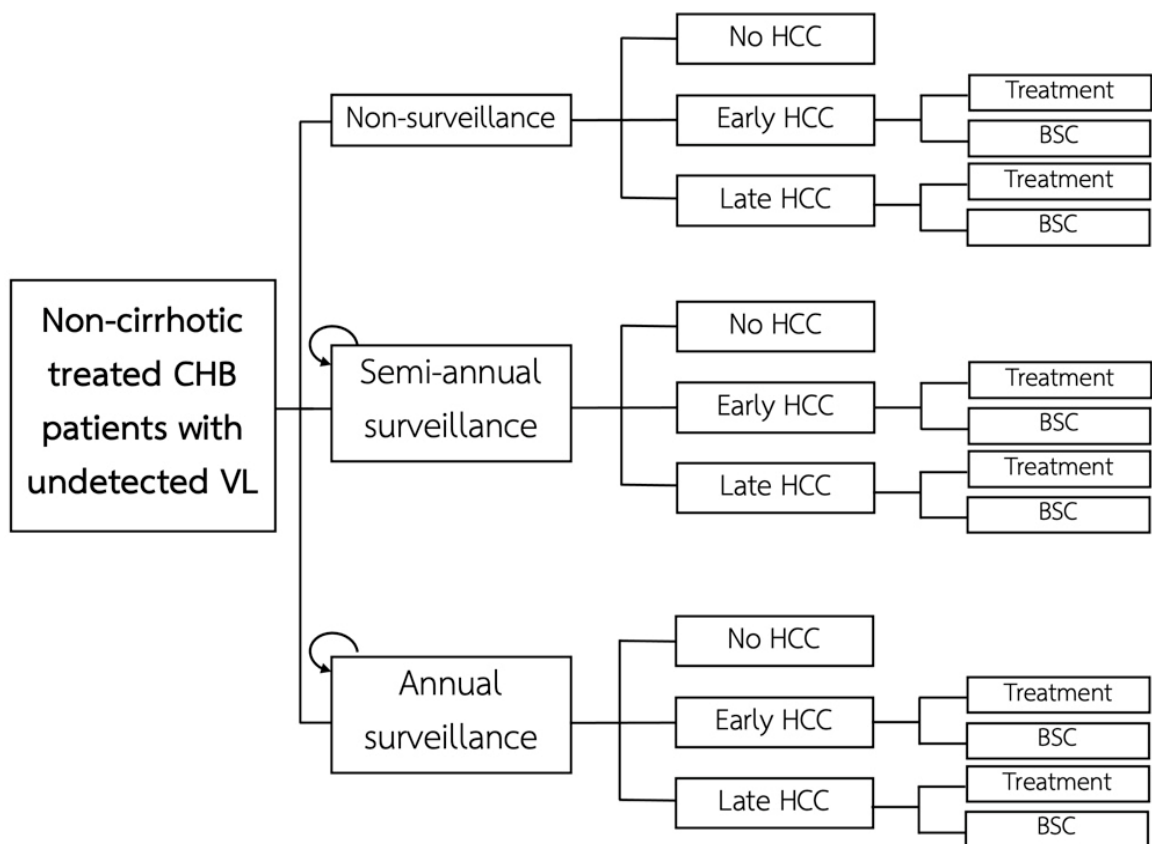
กำหนดผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา คืออุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับชนิด HCC ระยะต้น (early-stage HCC) และ มะเร็งตับระยะท้าย (late-stage HCC) จากแต่ละช่วงเวลาของการคัดกรอง

3.3 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

ออกแบบ decision analysis model **ดังรูปที่ 2** โดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel จากโมเดลแบ่งวิธีการตรวจตามช่วงเวลาที่ใช้ในการตรวจคัดกรอง แบ่งการคัดกรองออกเป็นสามวิธี ได้แก่ ตรวจคัดกรองมะเร็งตับปีละสองครั้ง (semi-annual surveillance) คือผู้ป่วยจะได้รับการทำอัลตราซาวด์ช่องท้องและตรวจระดับ serum AFP ปีละสองครั้ง, ตรวจคัดกรองมะเร็งตับปีละครั้ง (annual

surveillance) คือผู้ป่วยจะได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งเรื้อรังด้วยการทำอัลตราซาวด์และตรวจระดับ serum AFP ปีละครั้ง และไม่ตรวจคัดกรองเลย (non-surveillance) คือผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องหรือตรวจระดับ serum AFP เลย

รูปที่ 2. Decision tree analysis ประกอบด้วยวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งเรื้อรัง development ของ



มะเร็งเรื้อรัง และการรักษา

(คำย่อ CHB; chronic hepatitis B, VL; viral load, HCC; hepatocellular carcinoma, BSC; best supportive care)

decision analysis model จำลองโอกาสการเกิดมะเร็งตับในแต่ละวิธี สามทางเลือกคือไม่เกิดมะเร็งตับ เกิด early-stage HCC และ late-stage HCC และโอกาสของการดูแลรักษาผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตับ ประกอบด้วย การได้รับการรักษาด้วยการดูแลแบบประคับประคอง (Best supportive care)

หาค่าต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ที่สนใจประกอบด้วยต้นทุนที่ใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ และต้นทุนที่ใช้ในการรักษาหลังจากที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับ โดยอ้างอิงราคาจาก อัตราค่าบริการของหน่วยบริการของกรมบัญชีกลางและสาธารณสุข ในปี พ.ศ.2564

กำหนดตัวแปร (parameter) ที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์โดยปัจจัยอื่นที่สามารถส่งผลกับผลลัพธ์ นอกเหนือจากตัวแปรที่กำหนด ในการศึกษาจะใช้ model assumption ในการตัดปัจจัยรบกวนออก

จากนั้นหาค่าปีสุขภาวะ (QALYs) ของแต่ละวิธีการตรวจคัดกรองที่ซึ่งได้จากค่าจำนวนปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (LYG) คูณด้วยค่าอรรถประโยชน์ (Utility, U) และนำมาคำนวณหาค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลของแต่ละ Strategies จากนั้นนำค่าอัตราส่วนต้นทุน-ประสิทธิผลของแต่ละวิธีการตรวจคัดกรองมาเปรียบเทียบกันเพื่อหาค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICERs) หากจำนวนประชากรในกลุ่มที่ต้องการศึกษาไม่เพียงพอ หรือไม่มีข้อมูลของตัวแปรที่กำหนด ผู้เขียนจะใช้การประยุกต์ข้อมูล parameter ที่ต้องการศึกษาจากวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ดำเนินการขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อเข้าถึงข้อมูลผ่านระบบปฏิบัติการ hospital information system (HIS) และ radiology information system (RIS) ก่อนเริ่มเก็บข้อมูล

3.4 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลผ่านระบบปฏิบัติการ hospital information system (HIS) and radiology Information system (RIS) ในส่วนของ ICD code, ข้อมูลลักษณะผู้ป่วย ได้แก่ เพศ, อายุ, Serum AFP, ผลอัลตราซาวด์ช่องท้อง, ผลซีทีสแกนและผลเอ็มอาร์ไอทั้งหมดที่ได้ทำการคัดกรองมะเร็งตับ HCC

ขั้นแรกนำผู้ป่วยจากการศึกษา “Machine learning models for predicting HCC development in patients with chronic viral hepatitis B infection” มาคัดเลือกผู้ป่วยที่มีอายุเข้าเกณฑ์ inclusion criteria และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสจนระดับไวรัสต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือด จากนั้น คัดผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งออกจากฐานข้อมูลโดยใช้ ICD code ที่บ่งชี้ภาวะตับแข็งได้แก่ K74.0 และ K74.6 และดูจากผลอัลตราซาวด์, ผลเอ็มอาร์ไอ, ผลซีทีสแกนช่องท้อง, หรือผลการตรวจค่าพังผืดของตับจากเครื่อง Fibroscan โดยเลือกจากผลครั้งสุดท้ายที่อยู่ในขอบเขตระยะเวลาของการศึกษา

ข้อมูลของการศึกษาเริ่มเก็บตั้งแต่วันที่ระดับไวรัสต่ำกว่าระดับตรวจพบในเลือดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัส จนถึงวันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตับ หรือจนกว่าจะสิ้นสุดการศึกษาคือ วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2560

หากข้อมูลจาก retrospective cohort ที่ศึกษาไม่ครบถ้วน ผู้เขียนจะทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง โดยเลือกวรรณกรรมจากประเทศไทยเป็นหลัก เพื่อใช้สำหรับหาค่า parameter ที่เกี่ยวข้อง มาใส่ในโมเดลการศึกษา

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

- หาค่า parameters ที่สนใจเพื่อนำไปแทนค่าในแบบจำลองที่สร้างไว้จาก cohort และจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบไวรัสในเลือด, อุบัติการณ์ของการตรวจพบมะเร็งตับระยะต้นและระยะท้ายในการตรวจคัดกรองมะเร็งวิธีต่างๆ
- หาต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ได้แก่ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ, ค่าตรวจทางรังสีที่ใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ และค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับแต่ละวิธีการตรวจคัดกรอง
- การวิเคราะห์ทางต้นทุน-ประสิทธิผล ใช้โปรแกรม Microsoft-excel คำนวณหาค่า ICERs นำค่า ICERs ที่ได้เทียบกับค่าความเต็มใจที่จะจ่ายของประเทศไทยคือ 160,000 บาท

3.6 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน

กิจกรรม	พ.ศ.2565												พ.ศ.2566					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6
1.ศึกษาเตรียมงาน		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/						
2.รวบรวมข้อมูล													/	/	/			
3.วิเคราะห์ข้อมูล																/		
4.รายงานผลวิจัย																/	/	/

3.7 สถานที่ทำวิจัย (venue of the study)

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.8 งบประมาณ (budget)

ค่าวิเคราะห์ข้อมูล 30,000 บาท

รวมงบประมาณ 30,000 บาท



บทที่ 4 ผลการวิจัย

การศึกษานี้ทำการศึกษาโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้ หัวข้อ “Machine learning models for predicting HCC development in patients with chronic viral hepatitis B infection” เป็นการศึกษาความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดมะเร็งตับ HCC ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ซึ่งมีประชากรผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำนวน 3,187 คน ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2551 ถึงธันวาคม พ.ศ.2560

จากเกณฑ์คัดเข้ามีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 729 คน และผู้ป่วยจำนวน 459 คนถูกคัดออกจากเกณฑ์คัดออกคือภาวะตับแข็ง จึงเหลือผู้ป่วยตามเกณฑ์รวมทั้งสิ้นจำนวน 270 ราย มีอายุเฉลี่ยที่ 57.6 ปี (standard deviation; SD 10.06) ผู้ป่วยจำนวน 161 คน (59.6%) เป็นเพศชาย มัชยฐานของระยะเวลาการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ (median follow up time) คือ 74.3 เดือน (interquartile range; IQR 48-108 เดือน)

เนื่องจากในความเป็นจริงช่วงระยะเวลาในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับ ทั้งการทำอัลตราซาวด์ และการตรวจระดับ serum AFP ในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นมีความไม่แน่นอน ดังนั้นเพื่อสะดวกในการแบ่งกลุ่มจึงใช้เพียงการตรวจอัลตราซาวด์เป็นเครื่องมือคัดกรองมะเร็งตับ ซึ่งอัลตราซาวด์มีความไว และความจำเพาะในการตรวจหามะเร็งตับสูงกว่าการตรวจระดับ serum AFP จึงแบ่งการคัดกรองออกเป็นสาม Strategies ได้แก่ ตรวจคัดกรองมะเร็งตับปีละสองครั้ง (semi-annual surveillance) คือผู้ป่วยจะได้รับการทำอัลตราซาวด์ช่องท้องปีละสองครั้ง, ตรวจคัดกรองมะเร็งตับปีละครั้ง (annual surveillance) คือผู้ป่วยจะได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งตับโดยการทำอัลตราซาวด์ปีละครั้ง และไม่ตรวจคัดกรองเลย (non-surveillance) คือผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องเลย ผู้ป่วยสามกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วยอัลตราซาวด์ปีละสองครั้ง มีจำนวน 51 คน

(18.9%), กลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งเรื้อรังด้วยอัลตราซาวด์ปีละหนึ่งครั้ง มีจำนวน 194 คน (71.9%) , และกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งเรื้อรังด้วยอัลตราซาวด์เลยมีจำนวน 25 คน (9.2%)

ในช่วงระยะเวลาของการศึกษาตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2551 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2560 ตรวจไม่พบมะเร็งเรื้อรัง HCC จากการตรวจคัดกรองในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการศึกษา ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความจำเป็นต้องใช้ค่า parameter ที่สนใจ จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในการหาผลลัพธ์ ของการศึกษานี้

4.1 ข้อมูลทางคลินิก (clinical data)

ค่า parameter ได้จากการทบทวนวรรณกรรม และข้อมูลที่ไม่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมได้จากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญโรคมะเร็งเรื้อรัง (expert opinion) ดังแสดงในตารางที่ 1

เริ่มต้นใส่อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเรื้อรัง HCC ต่อปีในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบระดับไวรัสในเลือด ในโมเดลของทุก strategies ซึ่งค่าอุบัติการณ์ได้จากการศึกษา retrospective cohort ที่ใช้ข้อมูลจาก real world evidence from Asia-Pacific rim liver consortium for HBV registry database โดยมีอุบัติการณ์เท่ากับ 0.2% ต่อปี (9) จากนั้นใส่ค่าอุบัติการณ์ของการตรวจพบ early-stage HCC ของแต่ละ strategies ลงในโมเดล โดยสัดส่วนการวินิจฉัย early-stage HCC ของวิธีการคัดกรอง semi-annual surveillance เท่ากับ 70% และสัดส่วนการวินิจฉัย early-stage HCC ของวิธีการคัดกรองแบบ annual surveillance เท่ากับ 57.7% (23) สำหรับกลุ่ม non-surveillance จะได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรังเมื่อผู้ป่วยมีอาการที่เกิดจากมะเร็ง หรือตรวจพบโดยบังเอิญจากการทำการตรวจภาพถ่ายทางรังสีด้วยวัตถุประสงค์อื่นที่ไม่ใช่

การคัดกรองมะเร็งเรื้อรัง ซึ่งจาก expert opinion ประมาณสัดส่วนของการพบ early-stage HCC ในกลุ่ม non-surveillance คือ 25%

สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น early-stage HCC คือ 95% และอีก 5% ได้รับการดูแลแบบ best supportive care, ใน late-stage HCC สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาคือ 70% และอีก 30% ได้รับการดูแลแบบ best supportive care สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาได้จากการประมาณของ expert opinion และสัดส่วนของแบบแผนการรักษามะเร็งเรื้อรัง (treatment modality) ในแต่ละ stage ได้จาก expert opinion และข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังที่เคยมีการเก็บข้อมูลไว้ก่อนหน้านี้

จากข้อมูล United Nations world population prospect อายุขัยเฉลี่ยของประชากรไทย ในช่วงปี พ.ศ. 2493-2564 คือ 77 ปี และอายุขัยเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรังคือ 57 ปี (24) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งเรื้อรัง เพศชายจะเริ่มการตรวจคัดกรองที่อายุ 40 ปี และเพศหญิงเริ่มที่อายุ 50 ปี หากตรวจคัดกรองไม่พบมะเร็งเรื้อรังผู้ป่วยจะได้รับการตรวจคัดกรองต่อเนื่องไปจนถึงอายุขัย 77 ปี ในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรัง ผู้ป่วยเริ่มต้นการคัดกรองที่อายุเท่ากัน แต่จะหยุดการคัดกรองเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเรื้อรัง ในการศึกษาที่ใช้ข้อมูลเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเรื้อรังที่ 57 ปี

ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย อ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้าและ expert opinion ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม early-stage HCC ที่ได้รับการรักษามีจำนวนปีที่รอดชีวิตประมาณ 20 ปี และในกลุ่มผู้ที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองมีจำนวนปีที่รอดชีวิต 5 ปี ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่ม late-stage HCC ที่ได้รับการรักษามีจำนวนปีที่รอดชีวิตประมาณ 2 ปี และในกลุ่มผู้ที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองมีจำนวนปีที่รอดชีวิตที่ 3 เดือน

(25,26,27,28) ใส่ข้อมูลระยะเวลาการรอดชีวิตของแต่ละ stage ลงในโมเดลเป็น LYG คำนวณหาค่า QALYs ของการตรวจคัดกรองแต่ละ strategies จากการคูณกันระหว่าง LYG กับค่าอรรถประโยชน์ (U) ดังแสดงในตารางที่ 1

4.2 ข้อมูลต้นทุน (cost data)

ในการศึกษานี้สนใจเฉพาะต้นทุนทางตรงการแพทย์ซึ่งรวมต้นทุนที่ใช้ในการตรวจคัดกรอง และต้นทุนที่ใช้ในการรักษาหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเรื้อรัง ราคาของการตรวจคัดกรอง และการรักษาอ้างอิงจากอัตราค่าบริการของหน่วยบริการกรมบัญชีกลางและสาธารณสุข ในปี พ.ศ. 2564 หากไม่มีกำหนดอัตราค่าบริการของหน่วยบริการของกรมบัญชีกลางและสาธารณสุข ผู้เขียนประยุกต์อัตราค่าบริการและค่ารักษาจากวรรณกรรมการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness study) ที่เกี่ยวข้องของประเทศไทย และราคาจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ราคาของการตรวจคัดกรองประกอบด้วย การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง และระดับ serum AFP จากอัตราค่าบริการของหน่วยบริการกรมบัญชีกลางและสาธารณสุข ในปี พ.ศ.2564 ค่าการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องคือ 1,000 บาท และค่า serum AFP 300 บาท ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรองแบบ semi-annual จะเสียค่าใช้จ่ายในการคัดกรองปีละ 2,600 บาท/คน ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรองแบบ annual จะเสียค่าใช้จ่ายในการคัดกรองปีละ 1,300 บาท/คน และในกลุ่ม non-surveillance ผู้ป่วยจะไม่เสียค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการตรวจคัดกรอง

อัตราราคาค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษาอ้างอิงจากรวม cost-effectiveness study ที่เกี่ยวข้องของประเทศไทยดังแสดงในตารางที่ 1 สำหรับค่าการรักษาเฉลี่ยของ early-stage HCC และ late-stage HCC คิดจากค่าเฉลี่ยของผลรวมของ ความน่าจะเป็นของการรักษาแต่ละ treatment

modality ได้ข้อมูลจาก expert opinion และ unpublished data ของผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ก่อนหน้านี้ (29) นำความน่าจะเป็นของการรักษาแต่ละ treatment modality คูณด้วยราคาของแต่ละ treatment modality ซึ่งการรักษาใน early-stage HCC เป็นการรักษาแบบหวังให้หายขาด (curative treatment) จะเสียค่าใช้จ่ายในการรักษา 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา แต่ในผู้ป่วย late-stage HCC เป็นการรักษาแบบหวังประคับประคอง (palliative treatment) ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาต่อเนื่องตลอดช่วงระยะเวลาที่รอดชีวิต ซึ่งค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษาคิดตลอดช่วงระยะเวลา 2 ปีตามค่า late-stage life expectancy ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการให้ยาเคมีบำบัดเฉพาะที่ผ่านสายสวนทางหลอดเลือดแดง (Transarterial chemoembolization, TACE) ในระยะเวลา 2 ปี โดยเฉลี่ยผู้ป่วยจะได้รับการทำ TACE ทั้งหมด 6 ครั้ง ดังนั้นค่ารักษาเฉลี่ยด้วยวิธี TACE จะใช้ค่าทำ TACE จำนวน 6 ครั้งคูณด้วยค่าความน่าจะเป็นของการทำ TACE ใน late-stage HCC และค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการดูแล best supportive care อ้างอิงจากราคาการดูแลผู้ป่วยตลอดระยะเวลารอดชีวิต ของการศึกษาก่อนหน้านี้ (30)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ (health outcome)

QALYs เป็นผลลัพธ์หรือประสิทธิภาพที่ต้องการศึกษา ได้จากการคูณกันระหว่างค่า LYG ของแต่ละ stage HCC กับค่าอรรถประโยชน์ ดังแสดงในตารางที่ 1 นำต้นทุนที่ใช้ในการคัดกรองและ QALYs มาคำนวณหาค่าต้นทุนที่ต้องจ่ายสำหรับ 1 QALY และเปรียบเทียบกันระหว่าง 3 strategies โดยใช้ non-surveillance เป็นตัวเปรียบเทียบ เพื่อหาค่า ICERs จากนั้นนำค่า ICERs ที่ได้มา เปรียบเทียบกับค่าเพดานความเต็มใจที่จะจ่ายของประเทศไทยคือ 160,000 บาท

ตารางที่ 1 ค่า parameter ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และค่าอรรถประโยชน์

Definition	Parameter value	References
<i>Probabilities (incidence)</i>		
Annual new HCC incidence	0.002	8
Diagnosed of early HCC in semiannual surveillance	0.70	23
Diagnosed of early HCC in annual surveillance	0.57	23
Diagnosed of early HCC in non-surveillance	0.25	Expert opinion
Diagnosed of late HCC in semiannual surveillance	0.30	23
Diagnosed of late HCC in annual surveillance	0.42	23
Diagnosed of late HCC in non-surveillance	0.75	Expert opinion
The probability of each treatment modality		
Liver transplantation in early HCC	0.02	Expert opinion
Surgical resection in early HCC	0.38	Expert opinion
Ablation in early HCC	0.50	Expert opinion
TACE in early HCC	0.10	Expert opinion
TACE in late HCC	0.70	29
Systemic therapy in late HCC	0.20	29
External radiation in late HCC	0.10	29
The probability of management		
Treatment in early HCC	0.95	Expert opinion

ตารางที่ 1 ค่า parameter ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และค่าอรรถประโยชน์ (ต่อ)

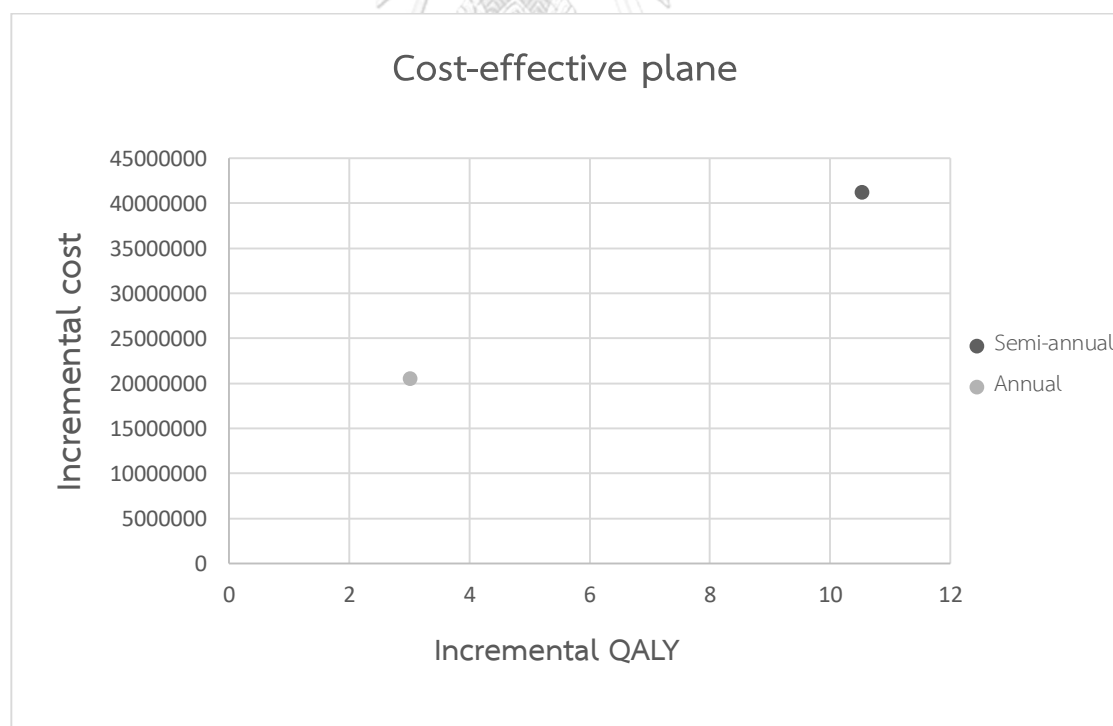
Definition	Parameter value	References
Best supportive care in early HCC	0.05	Expert opinion
Treatment in late HCC	0.70	Expert opinion
Best supportive care in late HCC	0.30	29
Cost THB		
Diagnostic test		
AFP	300 THB	MOPH 2019*
Abdominal ultrasound	1,000 THB	MOPH 2019*
Treatments		
Liver transplantation	494,026 THB	31
Post transplantation	82,105 THB	31
Surgical resection	61,286 THB	31
Radiofrequency ablation (RFA)	61,286 THB	31
TACE	22,326 THB	31
Systemic treatment		
Sorafenib	2,243,529 THB	MOPH 2019*
Atezolizumab/bevacizumab	3,200,000 THB	KCMH 2023**
External radiation	130,000 THB	KCMH 2023**
Palliative treatment	32,060 THB	30
Survival (Years)		
Early-stage with treatment	20	25
Early-stage with BSC	5	25
Late-stage with treatment	2	25,26,27,28
Late-stage with BSC	0.25	25
Utility		
Early-stage HCC	0.72	32
Late-stage HCC	0.40	32

4.4 การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis)

ตารางที่ 2 แสดงต้นทุนทั้งหมดที่ใช้ในการตรวจคัดกรองและการรักษา โดยแทนประชากรในโมเดลจำนวน 500 คนจะตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งระดับจำนวน 1 คน, ต้นทุนที่ต้องจ่ายเพิ่มขึ้น (Incremental cost), QALYs, incremental QALYs และค่า ICERs ซึ่งได้จากการนำค่าต้นทุนต่อ QALYs ของของการตรวจคัดกรองแบบ semi-annual และ annual เปรียบเทียบกับ non-surveillance strategy จะได้เป็นค่า ICERs ซึ่ง strategy ที่มีประสิทธิผลน้อยที่สุดคือ non-surveillance strategy มีปีสุขภาวะเท่ากับ 5.23 ปี และเสียค่าใช้จ่ายเป็นจำนวน 447,624 บาท/การตรวจพบมะเร็งระดับ 1 คน การตรวจคัดกรองวิธี annual จะเสียค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองจำนวน 20,709,000 บาท/การตรวจพบมะเร็งระดับ 1 คน และค่าใช้จ่ายในการรักษามะเร็งระดับเฉลี่ย 281,155 บาท/คน ค่าใช้จ่ายรวมค่าคัดกรองและค่ารักษาคือ 20,990,155 บาท/การตรวจพบมะเร็งระดับ 1 คนและค่า QALY คือ 8.24 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับ non-surveillance strategy มีค่า incremental cost คือ 20,542,531 บาท, incremental QALYs เท่ากับ 3.01 ปี และคำนวณได้ค่า ICERs คือ 6,826,371 บาทต่อ QALYs วิธีที่ได้ประสิทธิผลดีที่สุดคือ semi-annual surveillance มีค่า QALYs สูงที่สุดคือ 15.77 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับ non-surveillance strategy จะได้ค่า incremental cost คือ 41,207,131 บาท/การตรวจพบมะเร็งระดับ 1 คน, incremental QALYs เท่ากับ 10.53 ปี และคำนวณได้ค่า ICERs คือ 3,912,304 บาทต่อ QALYs ค่า incremental costs และ incremental QALY ของทั้งสอง strategies พล็อตอยู่ในควอดรนต์ขวาบนของ cost-effective plane **ดังรูปที่ 3** ซึ่งแสดงถึงค่าใช้จ่ายที่มากขึ้นจะได้ QALYs เพิ่มขึ้น และเมื่อนำค่า ICERs ของ semi-annual และ annual strategies นำค่าที่ได้เปรียบเทียบกับค่าเพดานความเต็มใจที่จะจ่ายของประเทศไทยคือ 160,000 บาทต่อ QALYs พบว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งระดับทั้งสองวิธีนั้นไม่มีความคุ้มค่า

ตารางที่ 2 แสดงต้นทุน-ประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองแต่ละวิธี

Surveillance	No surveillance	Semi-annual	Annual
Costs of screening	0	41,418,000	20,709,000
Costs of treatment	447,624	236,755	281,155
Total costs	447,624	41,654,755	20,990,155
Incremental cost	-	41,207,131	20,542,531
Effect, QALY	5.23	15.77	8.24
Incremental QALY	-	10.54	3.01
ICER (THB/QALY)	-	3,912,304	6,826,371



รูปที่ 3 แสดงการพล็อตกราฟระหว่างปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นและต้นทุนที่เพิ่มขึ้น

บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแตกต่างกันตามปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย จากการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับชนิด HCC ในกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส อุตการณ์ในการเกิดมะเร็งตับอยู่ที่ 0.21%/ปี ซึ่งข้อมูลอุบัติการณ์จากการศึกษานี้เป็น retrospective cohort ที่ประกอบด้วยประชากรจาก 8 ประเทศ ได้แก่ อเมริกา (จำนวน 3,106 คน) จีน (จำนวน 274 คน) ฮองกง (จำนวน 1,471คน) ญี่ปุ่น (จำนวน 627 คน) เกาหลีใต้ (จำนวน 2,065 คน) ไต้หวัน (จำนวน 10,155 คน) นิวซีแลนด์ (จำนวน 124 คน) และประเทศไทย (จำนวน 234 คน) (8) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลจาก cohort “Machine learning models for predicting HCC development in patients with chronic viral hepatitis B infection” ที่มีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังไม่มีภาวะตับแข็งและได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสทั้งหมดจำนวน 270 คน โดยติดตามที่ระยะเวลา 74.3 เดือน ไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับ จากอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับที่แตกต่างกันนี้อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้ามีน้อยเกินไป

จากการศึกษาการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลก่อนหน้านี้พบว่า การตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังโรคมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มีภาวะตับแข็งแล้วนั้นมีความคุ้มค่า แต่ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบระดับไวรัสในเลือดนั้นยังไม่มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าในการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และเนื่องจากอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ HCC ที่ต่ำมากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มอื่น อาจมีความเป็นไปได้ว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งตับตามมาตรฐานโดยการทำอัลตราซาวด์และตรวจระดับ serum AFP ปีละ 1-2 ครั้งอาจไม่มีความคุ้มค่า

ในการศึกษานี้ใช้โมเดลแบบจำลองการตัดสินใจ (decision tree analytic model) ที่จำลองโอกาสการเกิดมะเร็งตับระยะที่แตกต่างกันในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบระดับไวรัสในเลือดของการคัดกรองแต่ละวิธี และการรักษาหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยมะเร็งตับ โดยใช้ parameter จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องใส่ในแบบจำลอง จากการวิเคราะห์ข้อมูลจากแบบจำลองผลคือการตรวจคัดกรองทั้งวิธี semi-annual และ annual surveillance นั้นไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับวิธีที่ไม่ได้รับการคัดกรอง ผลการศึกษาสรุปได้ว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งตับโดยการทำอัลตราซาวด์ช่องท้องและตรวจระดับ serum AFP ตามคำแนะนำตามมาตรฐานในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบระดับไวรัสในเลือดนั้นไม่มีความคุ้มค่าเนื่องจากต้องใช้ค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองจำนวนมากเพื่อตรวจพบมะเร็งตับแค่จำนวน 1 เคส ซึ่งผลลัพธ์ของการศึกษานั้นไม่พ้องกับคำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในปัจจุบันของประเทศไทยตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2558 ที่แนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งตับทุก 6-12 เดือนในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแม้ว่าผู้ป่วยนั้นจะมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับต่ำ

จากหลายการศึกษาวិเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการคัดกรองมะเร็งตับ HCC ที่มีความคุ้มค่าแตกต่างกันตามแต่ละแนวทางของการตรวจคัดกรอง (33,34) ในปี พ.ศ.2562 Farhang Zangneh และคณะศึกษาวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ตับเป็น F3 fibrosis หลังจากหายขาดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (sustained virological response, SVR) ซึ่งมีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ HCC ที่ 0.5% ต่อปี เมื่อเปรียบเทียบการตรวจคัดกรองวิธี biannual และ annual surveillance กับวิธีไม่ตรวจคัดกรองได้ค่า ICERs เท่ากับ \$106,792 และ \$72,105 ต่อ QALY ตามลำดับ และเมื่อวิเคราะห์การตรวจคัดกรอง

มะเร็งตับในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน advance fibrosis หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาอินเตอเฟอรอน ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับ HCC คือ 0.23% ต่อปี ซึ่งมีอุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งตับ HCC ใกล้เคียงกับผู้ป่วยในการศึกษาของเรา พบว่าค่า ICER ของ biannual surveillance คือ \$484,160 ต่อ QALY และค่า ICER ของ annual surveillance คือ \$204,708 ต่อ QALY การศึกษานี้สรุปผลว่า จากทุกระดับความเต็มใจที่จะจ่ายตามมาตรฐาน (standard willingness-to-pay threshold) การคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีความคุ้มค่า (22) ซึ่งผลการศึกษาได้ข้อสรุปงานวิจัยเหมือนกับการศึกษาของเรา คือไม่มีความคุ้มค่าในการคัดกรองมะเร็งตับทั้ง semiannual และ annual surveillance ในผู้ป่วยที่มีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับ 0.2-0.23% ต่อปี

แม้ว่าผลของการศึกษาจะพบว่าไม่มีความคุ้มค่าในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยเหล่านี้ และถึงแม้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับต่ำมาก อย่างไรก็ตามความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งนั้นยังคงอยู่และไม่เท่ากับศูนย์ ดังนั้นยังมีความจำเป็นที่จะทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาวิธีการตรวจคัดกรองที่มีความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ทางต้นทุน-ประสิทธิผลในผู้ป่วยเหล่านี้ ยกตัวอย่างเช่น การใช้คะแนนในการคาดคะเนของการเกิดมะเร็งตับ HCC, การยืดระยะเวลาของการตรวจคัดกรองมะเร็งตับให้ยาวนานมากขึ้นกว่าคำแนะนำในปัจจุบันเป็นทุก 2 หรือ 3 ปี

ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่เกิดจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลเอง (intrinsic limitation) ได้แก่ การใช้ข้อมูลบางส่วนจากการประมาณของ expert opinion ในกรณีที่ไม่สามารถหาค่าอ้างอิงจากฐานข้อมูลจริงหรือการทบทวนวรรณกรรม และความไม่แน่นอนของค่า parameter (uncertainty of parameter) ยกตัวอย่างเช่น อัตราส่วนความน่าจะเป็นในการใช้รูปแบบการรักษา (treatment modality) มะเร็งตับของการศึกษานี้ นำมาจากผู้เชี่ยวชาญด้านการรักษามะเร็งตับแห่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งอัตราส่วนของการเลือกรูปแบบการรักษามะเร็งตับในแต่ละระยะของแต่ละ

ละโรงพยาบาลอาจแตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นกับความพร้อมของทรัพยากร บริบทของโรงพยาบาลและการตัดสินใจของแพทย์เจ้าของไข้ที่เป็นผู้รักษา ข้อจำกัดลำดับถัดไปคือการขาดข้อมูลค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษาระดับ HCC ในผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่ได้มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย การศึกษานี้ใช้การประมาณจากวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ซึ่งเป็นราคาค่าใช้จ่ายของการรักษาระดับที่ผู้ป่วยส่วนมากจากวรรณกรรมเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง (30,31) ดังนั้นค่าใช้จ่ายในการรักษาที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษากับค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการตรวจคัดกรองนั้น จะพบว่าค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษานั้นน้อยกว่าค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการตรวจคัดกรองมากๆ ข้อจำกัดลำดับถัดไปคือการศึกษานี้วิเคราะห์เฉพาะต้นทุนทางตรงทางการแพทย์เท่านั้น ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในมุมมองของผู้ให้บริการ (provider perspective) และมุมมองของผู้จ่าย (payer/provider) ไม่ได้นำต้นทุนด้านอื่นๆมาคิดด้วย ได้แก่ ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost), ต้นทุนที่ไม่สามารถจับต้องได้ (intangible cost) ทำให้ขาดการประเมินจากมุมมองของผู้ป่วย (patient perspective) ซึ่งมุมมองที่แตกต่างกันนี้อาจทำให้ความคุ้มค่าในการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์แตกต่างกันได้ และการศึกษาไม่ได้วิเคราะห์การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) เพื่อตรวจสอบความไม่แน่นอนของค่า parameter

5.2 สรุปผลการวิจัย

การตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังโรคมะเร็งระดับ HCC ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีภาวะตับแข็งและตรวจไม่พบไวรัสในเลือด ซึ่งประกอบด้วยการทำอัลตราซาวด์ช่องท้องและการตรวจระดับ serum AFP ทั้ง semiannual และ annual นั้นไม่มีความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ทางต้นทุน-ประสิทธิผล

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1. Chitapanarux T, Phornphutkul K. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma in Thailand. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2015;3(3):182–8.
2. El-Serag H. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-1273.e1.
3. Chonprasertsuk S, Vilaichone R. Epidemiology and treatment of hepatocellular carcinoma in Thailand. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2017
4. Yuen M, Tanaka Y, Fong D, Fung J, Wong D, Yuen J et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2009;50(1):80-88.
5. Lin C, Kao J. Review article: the prevention of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;48(1):5-14.
6. Papatheodoridis G, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2010;53(2):348-356.
7. Kanwal F, Singal A. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 2019;157(1):54-64.
8. Liu M, Tseng TC, Jun DW, Yeh ML, Nguyen MH, et al. Transition rates to cirrhosis and liver cancer by age, gender, disease and treatment status in Asian chronic hepatitis B patients. *Hepatology Int*. 2021 Feb;15(1):71-81.

9. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen H, Papatheodoridis G et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67(2):370-398.
10. Terrault N, Lok A, McMahon B, Chang K, Hwang J, Jonas M et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599.
11. Sarin, S.K., Kumar, M., Lau, G.K. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* **10**, 1–98 (2016)
12. Kokudo N., Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma Differ between Japan, United States, and Europe. *Liver Cancer*. 2015;4(2):85-95
13. Committee T. Thailand practice guideline for management of chronic hepatitis B and C 2015. *Thai Journal of Hepatology*. 2015;1(5):11-12.
14. Tseng T-C, Choi J, Nguyen MH, Peng C-Y, Siakavellas S, Papatheodoridis G, et al. One-year fibrosis-4 index helps identify minimal HCC risk in non-cirrhotic chronic hepatitis B patients with antiviral treatment. *Hepatology International*. 2021;15(1):105–13.
15. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-nguanmoo P, Wasitthankasem R, Vichaiwattana P, Klinfueng S et al. The Success of a Universal Hepatitis B Immunization Program as Part of Thailand's EPI after 22 Years' Implementation. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0150499

16. Thailand practice guideline for management of chronic hepatitis B and C
2015. Thai Journal of Hepatology. 2015; 1-74.
17. The Medical Council of Thailand. 2022
18. Robotin M, Kansil M, Howard K, George J, Tipper S, Dore G et al. Antiviral therapy for hepatitis B-related liver cancer prevention is more cost-effective than cancer screening. Journal of Hepatology. 2009;50(5):990-998
19. Chang Y, Lairson D, Chan W, Lu S, Aoki N. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma among subjects at different levels of risk. Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2010;17(2):261-267
20. Gounder P, Bulkow L, Meltzer M, Bruce M, Hennessy T, Snowball M et al. Cost-effectiveness analysis of hepatocellular carcinoma screening by combinations of ultrasound and alpha-fetoprotein among Alaska Native people, 1983–2012. International Journal of Circumpolar Health. 2016;75(1):31115.
21. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. Journal of Hepatology. 2015;63(1):237-264.
22. Farhang Zangneh H, Wong W, Sander B, Bell C, Mumtaz K, Kowgier M, et al. Cost effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance after a sustained Virologic response to therapy in patients with hepatitis C virus infection and advanced fibrosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019;17(9).

23. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Poggio PD, Nolfo MA, Benvegnù L, Farinati F, Zoli M, Giannini EG, Borzio F, Caturelli E, Chiaramonte M, Bernardi M. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *Journal of Hepatology*. 2010 Aug ;53(2):291-7.
24. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology*. 2008; 48(2):335–52.
25. Rich NE, Yopp AC, Singal AG. Medical Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Oncology Practice*. 2017 Jun; 13(6):356-64.
26. Kong JY, Li SM, Fan HY, Zhang L, Zhao HJ, Li SM. Transarterial chemoembolization extends long-term survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2018 Aug; 97(33):e11872.
27. Straś W, Gotlib J, Małkowski P, Wasiak D, Śliwczyński A, Panczyk M, Tronina O, Brzozowska M. Overall Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: A Polish Experience. *Medical Science Monitor*. 2021 Jul 14 ;27.
28. Que J, Lin C-H, Lin L-C, Ho C-H. Challenges of BCLC stage C hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2020;99(32).

29. Sangdao B, Nopavut G, Nattaya S, Nutchaporn P, Roongruedee C. Outcomes of patients with advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC) treated with different modalities: Real-world data [unpublished dissertation] The King Chulalongkorn Memorial hospital; 2020.
30. Chanree P, Siripongsakun S, Sangmala P, Hiranrat P, Chotipanich C. Cost Effectiveness Analysis of Hepatocellular Carcinoma Surveillance using Abdominal Ultrasound in Hepatitis B Patients. Proceedings of RSU International Research Conference. 2022 April 29. P. 98-107
31. Sangmala P, Chaikledkaew U, Tanwandee T, Pongchareonsuk P. Economic Evaluation and Budget Impact Analysis of the surveillance program for hepatocellular carcinoma in Thai chronic hepatitis B patients. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15(20):8993–9004.
32. Lima PH, Fan B, Bérubé J, Cerny M, Olivie D, Giard J-M, et al. Cost-utility analysis of imaging for surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma. American Journal of Roentgenology. 2019;213(1):17–25.
33. Ruggeri M. Hepatocellular carcinoma: Cost-effectiveness of screening. A systematic review. Risk Management and Healthcare Policy. 2012;:49.
34. Chang Y, Lairson DR, Chan W, Lu S-N, Aoki N. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma among subjects at different levels of risk. Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2010;17(2):261–7

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	แสงดาว บุญกะยะ
วัน เดือน ปี เกิด	2 ธันวาคม 2532
สถานที่เกิด	โรงพยาบาลชลบุรี
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2552-2557 แพทยศาสตรศึกษา (เกียรตินิยมอันดับ 1) มหาวิทยาลัยบูรพา พ.ศ. 2561-2563 วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2564-2566 ปัจจุบันกำลังฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	89/8 หมู่บ้านศุภาลัย การ์ดैंนที วิลล์ บางแสน หมู่ที่ 1 ตำบลเหมือง อำเภอมือ่ง จังหวัดชลบุรี รหัสไปรษณีย์ 20130