

การเปรียบเทียบการถดถอยลอจิสติกและการถดถอยค็อกซ์ กรณีการตายจากมะเร็งท่อน้ำดี Comparison of Logistic and Cox Regression in Case of Death from Cholangiocarcinoma

กิตติยา พิมพาเรือ (Kittiya Pimparua)* ดร.ศิริพร คำสะอาด (Dr.Siriporn Kamsa-ard)**
ดร.สุพจน์ คำสะอาด (Dr.Supot Kamsa-ard)*** ฉลองพล สารทอง (Chalongpon Santong)****

บทคัดย่อ

การถดถอยค็อกซ์เป็นวิธีการทางสถิติที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในการศึกษาแบบติดตามและมีข้อมูลที่ไม่ทราบระยะเวลาการรอดชีวิตที่แท้จริง แต่ยังมีบางงานวิจัยใช้การถดถอยลอจิสติก การวิจัยนี้จึงต้องการเปรียบเทียบค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของการประมาณค่าจากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ ที่อัตราการเกิดเหตุการณ์ ร้อยละ 10-90 โดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study จำนวน 194 ราย เชื่อมโยงกับข้อมูลของหน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ผลการศึกษา พบ เมื่ออัตราการตายน้อย คือ ร้อยละ 10 ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานที่ได้จากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ไม่ต่างกัน (0.56 กับ 0.54 ตามลำดับ) แต่ที่อัตราการตายร้อยละ 50 พบค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานเริ่มต่างกัน (0.31 กับ 0.20 ตามลำดับ) และที่อัตราการตายร้อยละ 90 ยิ่งต่างกันมาก (0.53 กับ 0.16 ตามลำดับ) สรุปได้ว่า ที่อัตราการเกิดเหตุการณ์ระดับปานกลางเป็นต้นไป การถดถอยลอจิสติกมีความแม่นยำในการประมาณค่าต่ำกว่าการถดถอยค็อกซ์ จึงแนะนำให้ใช้การถดถอยค็อกซ์สำหรับการศึกษาที่มีการติดตาม

ABSTRACT

Cox regression is an appropriate statistical method used to investigate an association between variables in follow-up study with censored data. However, logistic regression was used in some studies. This study aimed to compare standard error of logistic and Cox regression estimates at 10-90 percent of event rate. Data of 194 cholangiocarcinoma patients from Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study was linked to data from cancer unit, Srinagarind Hospital, Khon Kaen University. The results showed that standard errors of logistic and Cox regression were similar at ten percent of death rate (0.56 and 0.54, respectively) but at fifty percent, the difference occurred (0.31 and 0.20, respectively). There was considerable difference at death rate of ninety percent (0.53 and 0.16, respectively). In conclusion, logistic regression had less precision than Cox regression at moderate to high levels of death rate. Therefore, Cox regression should be used in follow-up study.

คำสำคัญ: การถดถอยลอจิสติก การถดถอยค็อกซ์ ความแม่นยำ

Keywords: Logistic regression, Cox regression, Precision

*นักศึกษา หลักสูตรสาธารณสุขศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาวิทยาการระบาดและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

***ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาวิทยาการระบาดและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

****นักวิชาการเวชสถิติปฏิบัติการ หน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

การวิเคราะห์การถดถอยในงานวิจัยทางการแพทย์และสาธารณสุขที่มีการติดตามผลลัพธ์ กรณีวิเคราะห์เพื่อสร้างตัวแบบสำหรับหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับตัวแปรตาม Woodward (2014) ได้ระบุวิธีการวิเคราะห์ไว้ 2 วิธี คือ การถดถอยค็อกซ์ และ การถดถอยปัวซอง แต่กรณีที่มีข้อมูลซึ่งไม่ทราบระยะเวลาการอยู่รอดที่แท้จริง (Censored data) ให้ใช้การถดถอยค็อกซ์ (ศิริพร, 2561) อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนบทความวิจัยที่ตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารทางการแพทย์และสาธารณสุขของไทยโดยนันทา และคณะ (2560) กลับพบมีการใช้การถดถอยลอจิสติกในงานวิจัยที่มีการติดตามและมี Censored data

งานวิจัยที่ผ่านมาได้มีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยการถดถอยค็อกซ์ โดย Green, Symons (1983) ใช้ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จำนวน 313 ราย ระยะเวลาการติดตาม 3-70 เดือน ผลการวิจัย พบที่ระยะเวลาการติดตามสั้นและอัตราการเกิดโรคน้อย ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยที่ได้จากการถดถอยลอจิสติกไม่แตกต่างจากการถดถอยค็อกซ์ แต่เมื่อระยะเวลาการติดตามมากขึ้นค่าสัมประสิทธิ์จากทั้งสองการถดถอยมีความแตกต่างกัน พบ ค่าสัมประสิทธิ์จากการถดถอยลอจิสติกมีความไม่แน่นอนและความเชื่อถือได้น้อย (uncertain and less reliable) Annesi et al. (1989) ใช้ข้อมูลคนงานชายชาวฝรั่งเศสที่มีสุขภาพดี จำนวน 1,061 คน ซึ่งมีการติดตามรวม 22 ปี ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 สิ้นสุดการติดตามปี ค.ศ. 1983 แบ่งระยะเวลาติดตามสะสมที่ 5, 10, 15, 20 และ 22 ปี พบ ระยะเวลาการติดตาม 5 ปี หรือ น้อยกว่า ซึ่งหมายถึงอัตราการอยู่รอดสูง การถดถอยลอจิสติกมีอำนาจการทดสอบไม่ต่างจากการถดถอยค็อกซ์ แต่เมื่อระยะเวลาการติดตามนานขึ้น นั่นคือ มากกว่า 5 ปี อำนาจการทดสอบของการถดถอยลอจิสติกน้อยกว่าการถดถอยค็อกซ์ เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงพร้อมกันหลายตัวแปร ที่อัตราการตายต่ำ ทั้งสองตัวแบบสามารถระบุตัวแปรทำนายการเสียชีวิตได้เท่ากันในทางสถิติ แต่กรณีอื่นในการวิเคราะห์ข้อมูลระยะยาว พบว่าตัวแบบค็อกซ์ มีประสิทธิภาพมากกว่าตัวแบบลอจิสติก การศึกษาของ Moriguchi et al. (1993) ใช้ข้อมูลผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดกระเพาะอาหาร ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 1965 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 1985 จำนวน 1,019 คน โดยติดตามหลังการผ่าตัดไป 5 ปี สิ้นสุดการติดตามในเดือนเมษายน ค.ศ. 1991 พบ การถดถอยค็อกซ์กับการถดถอยลอจิสติก ให้ข้อสรุปปัจจัยทำนายที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเหมือนกัน โดยที่ระยะเวลาติดตาม 5 ปี ผลการประมาณค่าจากการถดถอยลอจิสติกและการถดถอยค็อกซ์ไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อระยะเวลาการติดตามเกิน 5 ปี ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยลอจิสติกมีความไม่แน่นอนและมีความน่าเชื่อถือน้อยกว่าการถดถอยค็อกซ์ และ การศึกษาของ Moghimi-Dehkordi et al. (2009) ใช้ข้อมูลผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระหว่างปี ค.ศ. 2001 ถึง 2006 จำนวน 442 คน ติดตามการเกิดเหตุการณ์จนถึงปี ค.ศ. 2006 พบ การถดถอยค็อกซ์กับการถดถอยลอจิสติกให้ข้อสรุปปัจจัยทำนายการตายด้วยมะเร็งกระเพาะอาหารเหมือนกันโดยค่าประมาณที่ได้ต่างกันเล็กน้อย จะเห็นได้ว่า การศึกษาที่ผ่านมาให้ทิศทางการเปรียบเทียบระหว่างการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ที่เหมือนกัน นั่นคือ ที่ระยะเวลาการติดตามน้อยซึ่งหมายถึงอัตราการเกิดเหตุการณ์น้อย การถดถอยลอจิสติกมีประสิทธิภาพไม่ต่างจากการถดถอยค็อกซ์ แต่เมื่อระยะเวลาการติดตามนานขึ้นซึ่งอัตราการเกิดเหตุการณ์มากขึ้น การถดถอยลอจิสติกมีประสิทธิภาพน้อยกว่าการถดถอยค็อกซ์ อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมาไม่มีการระบุว่า ที่อัตราการเกิดเหตุการณ์เท่าใดการถดถอยลอจิสติกให้ผลการวิเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพดีต่อการถดถอยค็อกซ์ ระบุเพียงระยะเวลาการติดตามที่นานเกิน 5 ปี ให้ผลการวิเคราะห์ต่างกัน ซึ่งการเกิดเหตุการณ์ในแต่ละเรื่องมีความแตกต่างกัน การระบุด้วยระยะเวลาการติดตามจึงไม่เพียงพอ

การวิจัยนี้จึงสนใจเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์จากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ที่อัตราการตายร้อยละ 10-90 และระยะเวลาการติดตามต่างๆ กัน โดยใช้ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานและช่วงเชื่อมั่น (95% CI) เพื่อระบุประสิทธิภาพของผลการวิเคราะห์ ทั้งนี้เพราะค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานบ่งบอกถึงความเที่ยง (Precision) ของค่า

สัมประสิทธิ์การถดถอย (Regression coefficient) ซึ่งค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยหรือความชันนำไปสู่ค่าขนาดความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระกับตัวแปรตาม อีกทั้งการศึกษาที่ผ่านมาของ Green, Symons (1983), Moriguchi et al. (1993), Moghimi-Dehkordi et al. (2009) มีการนำค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยหรือความชันมาเปรียบเทียบระหว่างตัวแบบการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ จึงทำให้การวิจัยนี้พิจารณาใช้สองค่าดังกล่าวมาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ โดยการสร้างตัวแบบการถดถอยใช้ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจากโครงการวิจัยเรื่อง Association between Praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study เชื่อมโยงกับข้อมูลทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (หน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2563; Kamsa-Ard et al., 2015) เป็นการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ คือ การรักษาแบบประคับประคอง กับ ตัวแปรตาม คือ การตายจากมะเร็งท่อน้ำดี

วัตถุประสงค์การวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพผลการวิเคราะห์จากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ กรณีการตายของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง Association between Praziquantel Treatment and Cholangiocarcinoma: A Hospital-Based Matched Case-Control Study ด้วยค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน และ ช่วงเชื่อมั่น (95% CI) ที่อัตราตายร้อยละ 10-90 และ ระยะเวลาการติดตามต่างๆ กัน

วิธีการวิจัย

แหล่งข้อมูล

ข้อมูลที่ใช้มาจาก 2 แหล่ง ดังนี้

1) ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจากโครงการวิจัยเรื่อง Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study (Kamsa-Ard et al., 2015) โดย Case คือ ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี และ Control คือ ผู้ป่วยโรคอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องหรือสัมพันธ์กับมะเร็งท่อน้ำดี แต่การวิจัยนี้ใช้ข้อมูลเฉพาะของ Case เท่านั้น ไม่มีการใช้ข้อมูลของ Control

Case คือ ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับการยืนยันจากทางพยาธิวิทยาว่า เป็นมะเร็งท่อน้ำดี และ เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างปี พ.ศ. 2555 ถึง พ.ศ. 2557 จำนวน 210 ราย ที่เข้าร่วมโครงการวิจัย Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study แต่การวิจัยนี้นำจำนวนผู้ป่วยมาวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ 194 ราย เหตุผลของการตัดผู้ป่วยออกไป 16 ราย เนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์มีระยะเวลาการอยู่รอดซ้ำกันไม่เหมาะสำหรับการวิเคราะห์การถดถอยค็อกซ์ (ศิริพร, 2561; In, Lee, 2018) จึงตัดผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ซึ่งมีระยะเวลาการอยู่รอดซ้ำกันออก 16 ราย โดยใช้โปรแกรม Stata ทำการสุ่มเพื่อคัดข้อมูลออก 16 ราย ด้วยคำสั่ง duplicates drop time , force (time คือ ระยะเวลาการอยู่รอด)

2) ข้อมูลตัวแปรต้นในที่นี้คือการรักษาแบบประคับประคอง เหตุการณ์ คือการตาย และระยะเวลาการอยู่รอด จากฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล จัดเก็บโดยหน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (หน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2563) การเลือกตัวแปรการรักษาแบบประคับประคองมาเป็นตัวแปรต้นเนื่องจากเป็นตัวแปรที่มีข้อมูลครบถ้วน และมีความสัมพันธ์กับการตายของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากจำนวนผู้ป่วย 194 ราย แบ่งเป็น รักษาแบบประคับประคอง 119 ราย และไม่ได้รักษาแบบประคับประคอง 75 ราย

ระยะเวลาการอยู่รอดหมายถึงระยะเวลาตั้งแต่การได้รับวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีจนกระทั่งตาย เมื่อสิ้นสุดการติดตามสถานะการมีชีวิตของผู้ป่วยทั้ง 194 ราย เมื่อวันที่ 11 มิถุนายน พ.ศ.2563 พบ 17 ราย ที่ยังมีชีวิตอยู่ หน่วยสังเกตที่ยังมีชีวิตอยู่หลังสิ้นสุดการติดตามที่ 3, 5, 7, 9, 13, 17, 24, 36 และ 80 เดือน ถือเป็น Censored observation การกำหนดระยะเวลาการติดตามดังกล่าวเพราะต้องการให้ได้อัตราการตายที่ร้อยละ 10-90

การเชื่อมโยงข้อมูลจากทั้งสองแหล่งด้วยหมายเลขบัตรประชาชนของผู้ป่วย ผู้ทำการเชื่อมโยงคือนายฉลองพล สารทอง ซึ่งเป็นเจ้าหน้าที่ของหน่วยมะเร็งที่รับผิดชอบฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

สถานการณ์ที่กำหนด

กำหนดระยะเวลาการอยู่รอดที่ 3, 5, 7, 9, 13, 17, 24, 36 และ 80 เดือน เพื่อให้ได้อัตราการตายที่ 10-90 ซึ่งในที่นี้พบอัตราการตายที่ร้อยละ 8.2, 20.6, 28.9, 39.2, 50.5, 59.3, 70.1, 80.9 และ 90.7 ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ที่ระยะเวลาการอยู่รอด 3 เดือน จากจำนวนผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี 194 ราย มี 16 ราย ที่ตาย คิดเป็นอัตราการตายร้อยละ 8.2 แบ่งเป็น กลุ่มที่รักษาแบบประคับประคองตาย 5 ราย กลุ่มที่ไม่ได้รักษาแบบประคับประคองตาย 11 ราย จำนวนผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีอีก 178 ราย ที่ยังมีชีวิตรอดเกิน 3 เดือน ถูกจัดเป็น Censoring จากนั้นนำข้อมูลผู้ป่วยที่ตายกับที่รอดมาวิเคราะห์การถดถอยลอจิสติกโดยใช้โปรแกรม Stata เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาแบบประคับประคองกับการตาย ซึ่งผลการวิเคราะห์จะได้ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานสำหรับการประมาณค่า 95% CI ของความชัน (β) กับค่า 95% CI ของอัตราส่วนออดส์ (Odds ratio; OR) สำหรับการถดถอยคือการใช้โปรแกรม Stata ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ดังกล่าว โดยนำผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการอยู่รอดที่คิดจากผลต่างระหว่างวันที่ตายนับกับวันที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งระยะเวลาการอยู่รอดนานเกิน 3 เดือน มาจัดเป็น Censored observation นำข้อมูลตัวแปรต้น เหตุการณ์ และระยะเวลา มาวิเคราะห์ ซึ่งจะได้ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน สำหรับการประมาณค่า 95% CI ของค่าความชัน (β) กับค่า 95% CI ของอัตราส่วนอันตราย (Hazard ratio; HR)

จากนั้นนำตัวแบบการถดถอยคือค็อกซ์มาหา p-value ด้วยการทดสอบโกลบอล (Global test) โดยวิธีของซอเอ็นเฟลด์ (Schoenfeld) เพื่อตรวจสอบข้อสมมติ (Assumption) ของการถดถอยคือค็อกซ์ สำหรับการตรวจสอบข้อสมมติของตัวแบบการถดถอยลอจิสติก เนื่องจากมีตัวแปรต้นเพียงตัวแปรเดียวจึงทำการตรวจสอบเงื่อนไขการสุ่มตัวอย่างมาใหญ่ตามเงื่อนไขของการทดสอบไคกำลังสอง (Chi-square test) นั่นคือ ค่าคาดหวังทุกค่าต้องมีอย่างน้อย 5 (พงษ์เดช, 2558) เนื่องจากกรณีนี้ตัวแปรต้นมี 2 กลุ่ม คือ การรักษาแบบประคับประคอง กับ การไม่รักษาแบบประคับประคอง และตัวแปรตามมี 2 กลุ่ม คือ ตาย กับ ไม่ตาย

ที่ระยะเวลาการอยู่รอด 5, 7, 9, 13, 17, 24, 36 และ 80 เดือน มีหลักการวิเคราะห์เช่นเดียวกับระยะเวลาการอยู่รอดที่ 3 เดือน โดยจำนวนผู้ป่วยที่ตาย ณ ระยะเวลาการอยู่รอดต่างๆ ดังนี้

ระยะเวลาการอยู่รอด 5 เดือน จำนวนผู้ป่วยตาย 40 ราย (ร้อยละการตาย 20.6) กลุ่มรักษาแบบประคับประคองตาย 17 ราย กลุ่มไม่รักษาแบบประคับประคองตาย 23 ราย

ระยะเวลาการอยู่รอด 7 เดือน จำนวนผู้ป่วยตาย 56 ราย (ร้อยละการตาย 28.9) กลุ่มรักษาแบบประคับประคองตาย 25 ราย กลุ่มไม่รักษาแบบประคับประคองตาย 31 ราย

ระยะเวลาการอยู่รอด 9 เดือน จำนวนผู้ป่วยตาย 76 ราย (ร้อยละการตาย 39.2) กลุ่มรักษาแบบประคับประคองตาย 35 ราย กลุ่มไม่รักษาแบบประคับประคองตาย 41 ราย

ระยะเวลาการอยู่รอด 13 เดือน จำนวนผู้ป่วยตาย 98 ราย (ร้อยละการตาย 50.5) กลุ่มรักษาแบบ
ประคับประคองตาย 47 ราย กลุ่มไม่รักษาแบบประคับประคองตาย 51 ราย

ระยะเวลาการอยู่รอด 17 เดือน จำนวนผู้ป่วยตาย 115 ราย (ร้อยละการตาย 59.3) กลุ่มรักษาแบบ
ประคับประคองตาย 61 ราย กลุ่มไม่รักษาแบบประคับประคองตาย 54 ราย

ระยะเวลาการอยู่รอด 24 เดือน จำนวนผู้ป่วยตาย 134 ราย (ร้อยละการตาย 70.1) กลุ่มรักษาแบบ
ประคับประคองตาย 74 ราย กลุ่มไม่รักษาแบบประคับประคองตาย 60 ราย

ระยะเวลาการอยู่รอด 36 เดือน จำนวนผู้ป่วยตาย 154 ราย (ร้อยละการตาย 80.9) กลุ่มรักษาแบบ
ประคับประคองตาย 89 ราย กลุ่มไม่รักษาแบบประคับประคองตาย 65 ราย

ระยะเวลาการอยู่รอด 80 เดือน จำนวนผู้ป่วยตาย 176 ราย (ร้อยละการตาย 90.7) กลุ่มรักษาแบบ
ประคับประคองตาย 105 ราย กลุ่มไม่รักษาแบบประคับประคองตาย 71 ราย

การพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยนี้ใช้ข้อมูลจากโครงการวิจัย Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study และ ข้อมูลทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้รับอนุญาตจากหัวหน้าโครงการวิจัยและหัวหน้าหน่วยมะเร็งให้นำข้อมูลมาใช้ในการวิจัยนี้ และได้รับคำรับรองการทำวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ณ วันที่ 11 สิงหาคม 2563 เลขที่ HE631384 ก่อนนำข้อมูลมาวิเคราะห์ การนำข้อมูลหมายเลขบัตรประชาชนของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study มาเชื่อมโยงกับฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ดำเนินการโดยเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็ง ผู้รับผิดชอบการจัดทำฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งดังกล่าว หลังจากเชื่อมโยงข้อมูลจากสองแหล่งข้อมูลเข้าด้วยกันแล้ว ก่อนนำข้อมูลมาวิเคราะห์เพื่อตอบวัตถุประสงค์การวิจัยนี้ได้นำตัวแปรหมายเลขบัตรประชาชนของผู้ป่วยออก

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study

ผู้ป่วยทั้งหมด 194 คน เป็นเพศชาย 118 คน (ร้อยละ 60.8) อายุเฉลี่ย 60.7 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 8.2 ปี) เมื่อสิ้นสุดการติดตาม คือ วันที่ 11 มิถุนายน 2563 มีจำนวนคนตาย 177 ราย ค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด 1.1 ปี (สั้นสุด 0.1 ปี นานสุด 13.1 ปี) โดยผู้ป่วยร้อยละ 47.4 มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด น้อยกว่า 1 ปี

ผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาแบบประคับประคอง 75 คน เป็นเพศชาย 52 คน (ร้อยละ 69.3) อายุเฉลี่ย 61.0 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 8.2 ปี) เมื่อสิ้นสุดการติดตาม พบจำนวนคนตาย 72 ราย ค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด 0.7 ปี (สั้นสุด 0.1 ปี นานสุด 13.1 ปี)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่รักษาแบบประคับประคอง 119 คน เป็นเพศชาย 66 คน (ร้อยละ 55.5) อายุเฉลี่ย 59.8 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 8.3 ปี) เมื่อสิ้นสุดการติดตาม พบจำนวนคนตาย 105 ราย ค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด 1.4 ปี (สั้นสุด 0.1 ปี นานสุด 11.0 ปี)

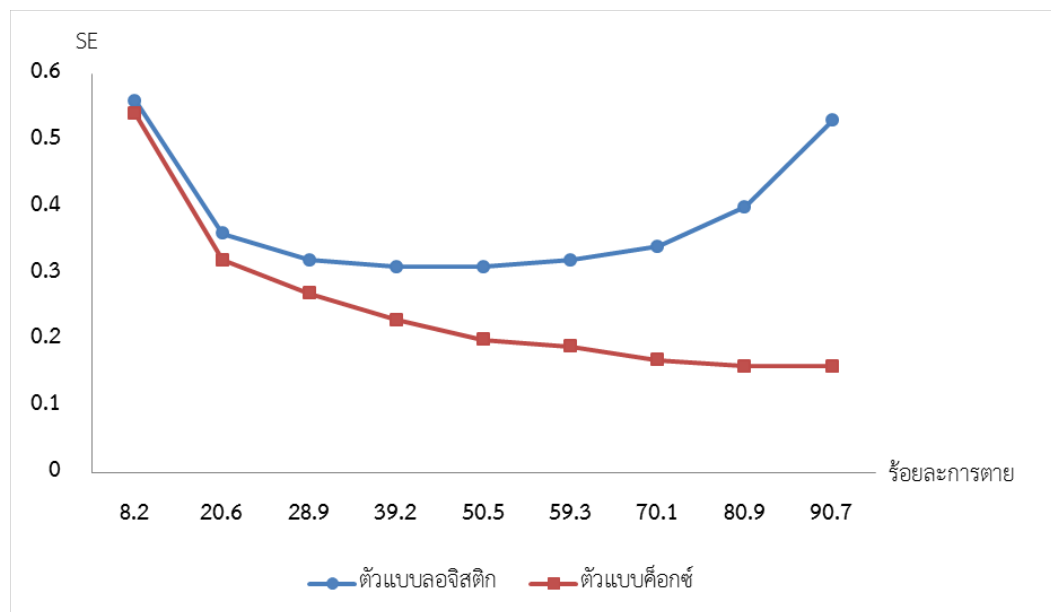
เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์จากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์

ที่ระยะเวลาการอยู่รอด 3 เดือน อัตราการตายร้อยละ 8.2 ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานเพื่อใช้ประมาณค่า 95% CI ของความชันจากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ไม่ต่างกัน (0.56 กับ 0.54 ตามลำดับ) แต่เมื่อเพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดเป็น 13 เดือน ซึ่งอัตราการตายเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 50.5 ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานเริ่มต่างกัน (0.31 กับ 0.23 ตามลำดับ) และยิ่งระยะเวลาการอยู่รอดเพิ่มเป็น 80 เดือน ซึ่งหมายถึงอัตราการตายยิ่งเพิ่มมากขึ้น นั่นคือ ร้อยละ 90.7 ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานยิ่งต่างกันมาก (0.53 กับ 0.16 ตามลำดับ) ดังภาพที่ 1

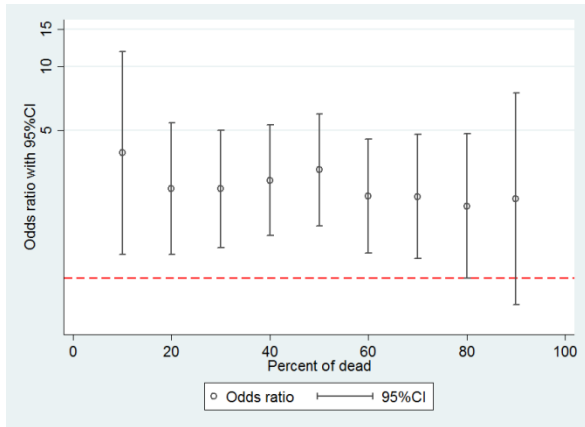
พิจารณา 95% CI ของค่า OR กับ HR ที่ระยะเวลาการอยู่รอด 3 เดือน อัตราการตายร้อยละ 8.2 พบ 95% CI ของค่า OR กับ HR ใกล้เคียงกัน (1.30, 11.78 กับ 1.28, 10.57 ตามลำดับ) ที่ระยะเวลาการอยู่รอด 13 เดือน อัตราการตายร้อยละ 50.5 ค่า 95% CI เริ่มแตกต่างกัน นั่นคือ 1.77, 5.98 กับ 1.55, 3.44 ตามลำดับ และเมื่อระยะเวลาการอยู่รอดเพิ่มเป็น 80 เดือน อัตราการตายร้อยละ 90.7 ค่า 95% CI ของ OR กับ HR ให้ความหมายที่แตกต่างกัน นั่นคือ 0.95, 7.46 กับ 1.25, 2.31 ตามลำดับ ซึ่งช่วงเชื่อมั่นของ HR แคบกว่า OR มาก ดังภาพที่ 2 และภาพที่ 3

ที่อัตราการตายน้อยและมาก ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานจากการถดถอยลอจิสติกมีค่ามาก แต่ที่อัตราการตายปานกลาง ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานมีค่าน้อย ในขณะที่การถดถอยค็อกซ์ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานจะลดน้อยลงตามอัตราการตายที่เพิ่มมากขึ้น ดังภาพที่ 1

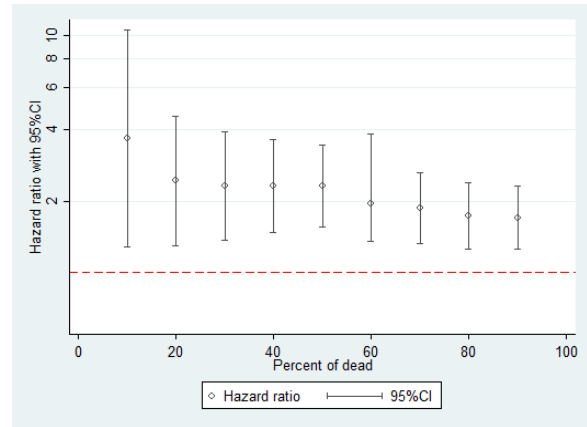
ผลการตรวจสอบเงื่อนไขการสุ่มตัวอย่างมาใหญ่กรณีการถดถอยลอจิสติกพบที่ทุกอัตราการตายคือร้อยละ 8.2 ถึง 90.7 ข้อมูลผ่านเงื่อนไขดังกล่าว ส่วนการตรวจสอบข้อสมมติการถดถอยค็อกซ์ด้วยการทดสอบโกลบอล พบทุกอัตราการตายมี p-value มากกว่า 0.05 ซึ่งผ่านข้อสมมติ ยกเว้นที่อัตราการตายร้อยละ 80.9 (p-value = 0.0409) ไม่ผ่านข้อสมมติ



ภาพที่ 1 ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานจากตัวแบบการถดถอยลอจิสติกกับตัวแบบการถดถอยค็อกซ์ที่ร้อยละการตายต่างๆ



ภาพที่ 2 ค่า 95% CI ของอัตราส่วนอออดส์ (OR)



ภาพที่ 3 ค่า 95% CI ของอัตราส่วนอันตราย (HR)

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ที่อัตราการตายน้อย ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานจากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ไม่ต่างกัน (SE เท่ากับ 0.56 กับ 0.54 ตามลำดับ ที่ร้อยละการตาย 8.2) แต่เมื่ออัตราการตายเพิ่มมากขึ้น นั่นคือ ที่ร้อยละ 50.5 ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานเริ่มแตกต่างกัน (SE เท่ากับ 0.31 กับ 0.20 ตามลำดับ) จนที่อัตราการตายร้อยละ 90.7 ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานต่างกันมาก (SE เท่ากับ 0.53 กับ 0.16 ตามลำดับ) สรุปได้ว่า ยิ่งอัตราการเกิดเหตุการณ์มาก ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานจากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ยิ่งต่างกันมากจนให้ข้อสรุปในทิศทางที่แตกต่างกัน พิจารณาได้จาก 95% CI ของ OR กับ HR ที่ร้อยละการตาย 8.2 ค่า 95% CI ของ OR : 1.30, 11.78 สำหรับ HR : 1.28, 10.57 จะเห็นได้ว่า ขอบเขตบนกับขอบเขตล่างของช่วงเชื่อมั่นจากการถดถอยลอจิสติกกับค็อกซ์ไม่ต่างกัน แต่ที่ร้อยละ 50.5 เริ่มแตกต่างกัน นั่นคือ 95% CI ของ OR : 1.77, 5.98 และ HR : 1.55, 3.44 ตามลำดับ จนเมื่อร้อยละการตายเท่ากับ 90.7 พบ 95% CI ของ OR : 0.95, 7.46 ซึ่งให้ข้อสรุปที่ต่างจาก 95% CI ของ HR นั่นคือ 1.25, 2.31 โดย 95% CI ของ OR ให้ข้อสรุปความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาแบบประคับประคองกับการตายไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เพราะ 95% CI ของ OR คร่อม 1.00 แต่ 95% CI ของ HR ไม่คร่อม 1.00 ซึ่งหมายความว่า การรักษาแบบประคับประคองกับการตายมีความสัมพันธ์กันอย่างน้อยมีนัยสำคัญทางสถิติและช่วงเชื่อมั่นมีความแม่นยำมากกว่าการถดถอยลอจิสติก

การที่อัตราการตายน้อยแล้วค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานจากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ไม่ต่างกัน เพราะเมื่ออัตราการตายน้อย นั้นหมายถึง จำนวนคนที่ไม่เกิดเหตุการณ์มาก มีจำนวน Censoring มาก สำหรับการถดถอยลอจิสติก ซึ่งไม่ได้นำเวลาระยะเวลามาวิเคราะห์ สนใจเพียงจำนวนการเกิดเหตุการณ์ เมื่อสัดส่วนการเกิดเหตุการณ์สองกลุ่มต่างกันมาก ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานก็มาก ส่วนการถดถอยค็อกซ์ แม้จะมีการนำระยะเวลาเข้ามาในการวิเคราะห์ แต่ระยะเวลาการอยู่รอดของ Censoring เป็นเพียงระยะเวลาการอยู่รอดที่สังเกตได้ ซึ่งไม่ใช่ระยะเวลาการอยู่รอดที่แท้จริง ดังนั้น เมื่อมี Censoring มาก ความคลาดเคลื่อนในการประมาณค่าจึงมาก (ศิริพร, 2561) ทำให้ไม่ต่างจากการถดถอยลอจิสติก แต่เมื่ออัตราการตายเพิ่มมากขึ้นค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานจากสองตัวแบบการถดถอยมีความต่างกัน โดยค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานจากการถดถอยค็อกซ์น้อยกว่าการถดถอยลอจิสติกมาก ที่เป็นเช่นนั้นเพราะเมื่อ Censoring น้อยลง นั่นคือมีจำนวนการเกิดเหตุการณ์มาก ระยะเวลาการเกิดเหตุการณ์ก็มากด้วย การวิเคราะห์การถดถอยค็อกซ์ซึ่งนำระยะเวลาการเกิดเหตุการณ์มาคิดด้วยจึงมีความแม่นยำกว่า ในขณะที่การถดถอยลอจิสติก ไม่ได้นำเวลาจนกระทั่งเกิดเหตุการณ์มาคิด ไม่คำนึงถึง Censoring รวมถึงการวิเคราะห์การถดถอยลอจิสติก กระทำบนข้อสมมติ (Assumption) ที่ว่า โอกาสเกิดผลลัพธ์ของทุกหน่วยสังเกตมีความเท่าเทียมกัน แต่ในการศึกษาที่กำหนดระยะเวลาการ

ติดตามนานโอกาสเกิดผลลัพธ์ย่อมสูง จึงทำให้การถดถอยลอจิสติกได้ผลการศึกษาที่อคติ (bias) มากกว่า (Bahr, Holme, 2003) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Staley et al. (2017) ที่พบว่าตัวแบบค็อกซ์มีอำนาจการทดสอบมากกว่า การถดถอยลอจิสติก และเมื่ออุบัติการณ์เกิดโรคเพิ่มขึ้น ความแตกต่างของอำนาจการทดสอบระหว่างสองตัวแบบเพิ่มขึ้น ด้วย การศึกษาของ Moriguchi et al. (1993) ก็พบว่าเมื่ออุบัติการณ์เกิดโรคต่ำ ระยะเวลาในการติดตามสั้น การประมาณค่าพารามิเตอร์ของตัวแบบถดถอยลอจิสติก ใกล้เคียงกับตัวแบบถดถอยค็อกซ์ แต่เมื่อระยะเวลาการติดตามเพิ่มขึ้น ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยลอจิสติกมีความไม่แน่นอนและมีความน่าเชื่อถือน้อยกว่าการถดถอยค็อกซ์ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Annesi et al. (1989) ที่พบว่า เมื่ออัตราการตายต่ำ ทั้งสองตัวแบบสามารถระบุตัวแปรทำนายการเสียชีวิตได้เท่ากัน ในทางสถิติ แต่กรณีอัตราการตายสูง พบว่าตัวแบบค็อกซ์ มีประสิทธิภาพมากกว่าตัวแบบลอจิสติกในการวิเคราะห์ข้อมูลระยะยาว และสอดคล้องกับการศึกษาของ Ngwa et al. (2016) ที่พบว่าตัวแบบถดถอยลอจิสติกแบบรวมมีค่า SE สูงกว่าตัวแบบถดถอยค็อกซ์ ในทุกสถานการณ์ที่จำลอง และทั้งสองตัวแบบมีค่า SE สูงขึ้นเมื่อมีอัตราการเกิดเหตุการณ์น้อยๆ

เมื่อเปรียบเทียบค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของการถดถอยลอจิสติก พบ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานมากที่อัตราการตายน้อยกับมาก นั่นคือ ที่ร้อยละ 8.2 กับ ร้อยละ 90.7 (SE เท่ากับ 0.56 กับ 0.53 ตามลำดับ) และค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานน้อยที่อัตราการตายปานกลาง นั่นคือ ที่ร้อยละ 39.2 กับ ร้อยละ 50.5 (SE เท่ากับ 0.31 เท่ากัน) จึงส่งผลให้ 95% CI ที่อัตราการร้อยละ 39.2 กับ ร้อยละ 50.5 มีความแม่นยำกว่าที่อัตราการตายร้อยละ 8.2 กับ ร้อยละ 90.7 (95% CI : 1.30, 11.78; 0.95, 7.46; 1.59, 5.28; 1.77, 5.98 ตามลำดับ) การที่ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน ที่อัตราการตายน้อยและมากมีค่ามากกว่ากรณีอัตราการตายปานกลาง เพราะค่าประมาณจากการถดถอยลอจิสติก ขึ้นอยู่กับสัดส่วนของการเกิดเหตุการณ์ในแต่ละกลุ่ม เมื่อค่าสัดส่วนของการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มศึกษา ต่อกลุ่มควบคุมมีค่าเข้าใกล้ 1 นั่นคือ ร้อยละการเกิดเหตุการณ์ทั้งสองกลุ่มเท่ากัน (อัตราการเกิดเหตุการณ์เข้าใกล้ร้อยละ 50) ค่าประมาณจากการถดถอยลอจิสติกจะน้อยที่สุด (Peduzzi et al., 1987) รวมถึงการประมาณค่า SE ของการถดถอยลอจิสติกก็ขึ้นอยู่กับจำนวนการเกิดเหตุการณ์ และไม่เกิดเหตุการณ์ในแต่ละกลุ่มด้วยเช่นกัน (Hespanhol et al., 2019)

กรณีการถดถอยค็อกซ์ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานมากที่สุดที่อัตราการตายน้อยที่สุด คือ ร้อยละ 8.2 (SE เท่ากับ 0.54) ซึ่งกรณีนี้ข้อมูลมี Censoring มากที่สุด แต่เมื่ออัตราการตายเพิ่มขึ้นจนถึงร้อยละ 90.7 นั่นคือ Censoring น้อยที่สุด ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานน้อยที่สุด (SE เท่ากับ 0.16) จึงส่งผลให้ 95% CI ของ HR กรณีอัตราการตายมาก (ที่ร้อยละ 90.7 ค่า 95% CI: 1.25 , 2.31) มีความแม่นยำมากกว่า 95% CI กรณีอัตราการตายน้อย (ที่ร้อยละ 8.2 ค่า 95% CI: 1.28, 10.57) การที่ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานที่อัตราการตายน้อยมีค่ามากกว่าที่อัตราการตายมากเนื่องจากที่อัตราการตายน้อย มี Censoring มาก ซึ่ง Censoring เป็นหน่วยสังเกตที่ไม่เกิดเหตุการณ์เมื่อสิ้นสุดการติดตาม การถดถอยค็อกซ์ แม้จะมีการนำระยะเวลาเข้ามาในการวิเคราะห์ แต่ระยะเวลาการอยู่รอดของ Censoring เป็นเพียงระยะเวลาการอยู่รอดที่สังเกตได้ (Observed survival time) ไม่ใช่ระยะเวลาการอยู่รอดที่แท้จริง (ศิริพร, 2561) ดังนั้นเมื่อมี Censoring มาก ความคลาดเคลื่อนในการประมาณค่าจึงมาก ส่งผลต่อช่วงเชื่อมั่นที่กว้างขึ้นและอำนาจการทดสอบลดลง (Brookmeyer, Crowley, 1982) แต่เมื่ออัตราการตายมาก จำนวน Censoring น้อย นั่นหมายถึงข้อมูลเวลาที่นำไปวิเคราะห์เป็นระยะเวลาการอยู่รอดที่แท้จริง เป็นระยะเวลาการเกิดเหตุการณ์จริง ส่งผลให้ผลการวิเคราะห์การถดถอยค็อกซ์ มีค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานน้อย หรือเกิดอคติน้อย (Clark et al., 2003) สอดคล้องกับการศึกษาของ Layton (2013) ที่แสดงให้เห็นว่าจำนวน Censoring ส่งผลต่อค่า SE เป็นอย่างมาก จากการเปรียบเทียบ จำนวนการเกิดเหตุการณ์, Number at risk และจำนวน Censoring ที่เปลี่ยนแปลง ค่า SE จะเพิ่มขึ้น เมื่อจำนวนการเกิดเหตุการณ์เพิ่มขึ้น และเมื่อหน่วยสังเกตกลายเป็น Censoring จำนวนมาก ค่า SE จะเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน

ข้อจำกัดของการศึกษา ดังนี้ (1) จำนวนตัวอย่างที่นำมาจากโครงการวิจัย Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study มีน้อย (194 ราย) ทำให้การเปรียบเทียบผลการวิเคราะห์เมื่อต้องมีการคัดเลือกตัวแปรต้นมากกว่า 1 ตัวแปร เข้าตัวแบบไม่สามารถดำเนินการได้ในอัตราการเกิดเหตุการณ์น้อยเพราะจำนวนการเกิดเหตุการณ์ไม่เพียงพอให้วิเคราะห์ ทั้งนี้คำนึงถึงความเหมาะสมในการประมาณค่าโดยจำนวน 1 พารามิเตอร์ต่อจำนวน 10 เหตุการณ์ (Stoltzfus, 2011; Deanna, 2018) (2) การวิเคราะห์นี้ไม่ได้คำนึงถึงผลการนำไปใช้ในเชิงเนื้อหาของโรคมะเร็งท่อน้ำดี แต่เป็นการวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลในเชิงทางสถิติ เพื่อพิจารณาความเหมาะสมของการเลือกใช้สถิติที่เหมาะสม ดังนั้น ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาแบบประคับประคองกับการตายจากมะเร็งท่อน้ำดีจึงไม่สามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีได้

สรุปได้ว่า ในการศึกษาแบบติดตามเมื่ออัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่มากซึ่งหมายความว่ามีการ Censoring มาก การวิเคราะห์ด้วยการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์ให้ผลไม่ต่างกัน แต่เมื่ออัตราการเกิดเหตุการณ์เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่ออัตราการเกิดเหตุการณ์ในระดับปานกลางผลการวิเคราะห์จากการถดถอยลอจิสติกกับการถดถอยค็อกซ์เริ่มแตกต่างกัน และยิ่งอัตราการเกิดเหตุการณ์มาก นั่นคือ Censoring น้อย ผลการวิเคราะห์จากการถดถอยลอจิสติกมีความต่างจากการถดถอยค็อกซ์อย่างมาก จึงแนะนำให้ใช้การถดถอยค็อกซ์เมื่อเป็นการศึกษาแบบติดตาม

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ นพ.วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ คำสะอาด ในการอนุญาตให้ใช้ข้อมูลของผู้ที่เข้าร่วมโครงการเรื่อง Association between Praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นพ.ภัทรวุฒิวัฒน์ศัพท์ และ ดร.กฤติกา สุวรรณรุ่งเรือง ที่อนุญาตให้ใช้ข้อมูลจากฐานทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และขอขอบคุณ ทนสนับสนุนเผยแพร่ผลงานวิทยานิพนธ์ในการประชุมวิชาการสำหรับนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

- นันทา นารมย์, ศิริพร คำสะอาด, ศักดิ์สิน สิมสินธุ์, สุพจน์ คำสะอาด. วิธีการทางสถิติในงานวิจัยที่มีผลลัพธ์หลักเป็นการตายในการศึกษาระยะยาว. วารสารวิจัยสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2560; 10(4): 72-81.
- พงษ์เดช สารการ. สถิติขั้นพื้นฐานและการวิเคราะห์ข้อมูล : STATA10. ขอนแก่น: มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2558.
- ศิริพร คำสะอาด. การวิเคราะห์การอยู่รอด. ขอนแก่น: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2561.
- หน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. ขอนแก่น: ทะเบียนมะเร็ง; 2563.
- Annesi I, Moreau T, Lellouch J. Efficiency of the logistic regression and cox proportional hazards models in longitudinal studies. Stat Med. 1989; 8(12): 1515-21.
- Bahr R, Holme I. Risk factors for sports injuries - A methodological approach. Br J Sports Med. 2003; 37(5): 384-92.
- Brookmeyer R, Crowley J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. Biometrics [Internet]. 1982; 38(1): 29-41. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2530286>

- Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer* [Internet]. 2003/07/15. 2003 Jul 21; 89(2): 232-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12865907>
- Deanna N S-G. Logistic and Linear Regression Assumptions: Violation Recognition and Control. *Midwest SAS User Gr* [Internet]. 2018; (January 2018): 1–21. Available from: https://www.lexjansen.com/wuss/2018/130_Final_Paper_PDF.pdf
- Green MS, Symons MJ. A comparison of the logistic risk function and the proportional hazards model in prospective epidemiologic studies. *J Chronic Dis* [Internet]. 1983; 36(10): 715-23. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968183901650>
- Hespanhol L, Vallio CS, Costa LM, Saragiotto BT. Understanding and interpreting confidence and credible intervals around effect estimates. *Brazilian J Phys Ther* [Internet]. 2019; 23(4): 290-301. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.12.006>
- In J, Lee DK. Survival analysis: Part I - analysis of time-to-event. *Korean J Anesthesiol* [Internet]. 2018/05/17. 2018 Jun; 71(3): 182–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768911>
- Kamsa-Ard S, Luvira V, Pugkhem A, Luvira V, Thinkhamrop B, Suwanrungruang K, et al. Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Oct 24; 15: 776. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26496745>
- Layton DM. Understanding Kaplan-Meier and survival statistics. *Int J Prosthodont*. 2013; 26(3): 218-26.
- Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Tabei SZ. A comparison between Cox proportional hazard models and logistic regression on prognostic factors in gastric cancer. *East Afr J Public Health*. 2009; 6 Suppl(1): 20-2.
- Moriguchi S, Hayashi Y, Nose Y, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K. A comparison of the logistic regression and the cox proportional hazard models in retrospective studies on the prognosis of patients with castric cancer. *J Surg Oncol*. 1993; 52(1): 9-13.
- Ngwa JS, Cabral HJ, Cheng DM, Pencina MJ, Gagnon DR, LaValley MP, et al. A comparison of time dependent Cox regression, pooled logistic regression and cross sectional pooling with simulations and an application to the Framingham Heart Study. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2016; 16(1): 148. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0248-6>
- Peduzzi P, Holford T, Detre K, Chan YK. Comparison of the logistic and Cox regression models when outcome is determined in all patients after a fixed period of time. *J Chronic Dis*. 1987; 40(8): 761-7.
- Staley JR, Jones E, Kaptoge S, Butterworth AS, Sweeting MJ, Wood AM, et al. ARTICLE A comparison of Cox and logistic regression for use in genome-wide association studies of cohort and case-cohort design. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017; 25(7): 854-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2017.78>
- Stoltzfus JC. Logistic Regression : A Brief Primer. 2011; 1099-104. Available from: file:///C:/Users/TEST/Downloads/LOGISTIC_REGRESSION.pdf
- Woodward M. *Epidemiology Study Design and Data Analysis*. 3rd ed. United States of America: [n.p.]; 2014.