

การศึกษาปัจจัยการทางคลินิกร่วมกับพยาธิวิทยาในการประเมินโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม
ชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอร์ทูเป็นลบในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ระหว่างปีพ.ศ. 2545-2559



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2544 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Clinicopathological Prediction Model for Recurrence in Patients with Early-
staged Hormonal Receptor Positive, Her-
2 Negative Breast Cancer at King Chulalongkorn Memorial Hospital During 2002-2016

Miss Suleepon Uttamapinan



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาปัจจัยการทางคลินิกร่วมกับพยาธิวิทยาในการ
ประเมินโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับ
สัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอร์ทูเป็น
ลบในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปีพ.ศ. 2545-2559

โดย

นางสาวศุภิพร อุดมามิรินทร์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ แพทย์หญิง นภา ปริญญาติกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ รุ่งโรจน์ พิทยศิริ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ แพทย์หญิง นภา ปริญญาติกุล)

.....กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ เอกราช อริยะชัยพาณิชย์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ นายแพทย์ ธีรพงศ์ งามไพบูลย์)

ศุภิพร อุตมาภินันท์ : การศึกษาปัจจัยการทางคลินิกร่วมกับพยาธิวิทยาในการประเมินโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัททูเป็นลบในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปีพ.ศ. 2545-2559 (A Clinicopathological Prediction Model for Recurrence in Patients with Early-staged Hormonal Receptor Positive, Her-2 Negative Breast Cancer at King Chulalongkorn Memorial Hospital During 2002-2016) อ.ที่ปริกษานิตยสาร: อ. พญ. นภา ปริญญาณีติกุลนภา ปริญญาณีติกุล, 88 หน้า.

ความเป็นมา แม้ว่ามีการใช้พันธุศาสตร์ระดับโมกุลในการประเมินโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัททูเป็นลบมากขึ้นในปัจจุบัน แต่ก็ยังมีข้อจำกัดอย่างมากในประเทศไทย ดังนั้น การใช้ปัจจัยทางคลินิกร่วมกับพยาธิวิทยาจึงยังเป็นสิ่งสำคัญในการประเมินโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรค

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัททูเป็นลบ และศึกษาผลของเคมีบำบัดต่อโอกาสการปลอดโรค

วิธีการศึกษา ทำการศึกษาในประชากรมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัททูเป็นลบ ระยะ 1-3 รูปแบบการศึกษาแบบย้อนหลังทั้งหมด 529 ราย โดยทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญแล้วนำมาประกอบเป็นสมการประเมินโอกาสกลับเป็นซ้ำโดยการทำให้ multivariable logistic regression model

ผลการศึกษา พบว่าปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัททูเป็นลบ ได้แก่ ระยะมะเร็งเต้านม, การลุกลามเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด, ร้อยละการติดสีของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน, และร้อยละการติดสีของค่าการแบ่งตัวเคไอ 67 นำมาสร้างสมการได้ดังต่อไปนี้ $\text{Log(odds)} = -2.819528 + 1.070925 * (\text{LVI}) + 0.3691941 * (\text{pStage2}) + 1.14922 * (\text{pStage3}) - 0.0065267 * (\text{PercentageER}) + 0.021392 * (\text{PercentageKi67})$ โดยโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่ 10 ปี เท่ากับ $\text{odd} / (1 + \text{odd})$ และเมื่อทำการทดสอบความสามารถของสมการพบว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ทั้งการทดสอบภายในและการทดสอบภายนอกกับกลุ่มประชากรทดสอบ รวมทั้งนำเสนอในรูปแบบเว็บไซต์คำนวณเพื่ออำนวยความสะดวกการใช้งาน นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ผลของเคมีบำบัดต่อมะเร็งเต้านมชนิดนี้พบว่าไม่มีผลต่อโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมชนิดนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผล การศึกษานี้ ได้สมการประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมจากปัจจัยทางคลินิกร่วมกับปัจจัยทางพยาธิวิทยาใหม่ที่สามารถนำมาใช้กับประชากรในประเทศไทย เพื่อเป็นเครื่องมือในการพิจารณาการรักษาเสริมต่อไปในมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัททูเป็นลบ

ภาควิชา อายุรศาสตร์

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2559

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

5874073130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: CLINICOPATHOLOGICAL PREDICTION MODEL, RECURRENCE, HORMONAL RECEPTOR POSITIVE, HER-2 NEGATIVE BREAST CANCER

SULEEPON UTTAMAPINAN: A Clinicopathological Prediction Model for Recurrence in Patients with Early-staged Hormonal Receptor Positive, Her-2 Negative Breast Cancer at King Chulalongkorn Memorial Hospital During 2002-2016. ADVISOR: NAPA PARINYANITIKUL, M.D., 88 pp.

Background: Genetic recurrent score (GRS) has been increasingly applied in combination with clinicopathology for predicting recurrence and guiding the potential role of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. However, lack of accessibility limits its use for clinical practice especially in developing countries. Our study aims to formulate model for predicting risk of recurrence in patients with hormonal receptor-positive, her-2 negative early breast cancer.

Methods: Five hundred and twenty nine hormonal receptor-positive, her-2 negative early breast cancer patients who were diagnosed during 2002 to 2016 in King Chulalongkorn Memorial Hospital were retrospectively reviewed. All potentially clinicopathologic prognostic factors for recurrence were analyzed using multivariable logistic regression.

Results: Ninety-eight hormonal receptor-positive, her-2 negative early breast cancers developed both loco-regional and distant recurrences after a median follow-up of 65.7 months (IQR, 41.2 - 92.3). There is no difference among recurrent and non-recurrent groups in term of age and menopausal status. However, greater number of patients in non-recurrent group had earlier stage (stage I or II). Most of patients in both groups received hormonal therapy, while more patients in the recurrent group received adjuvant (82.7% vs. 70.8%; $P = 0.017$) and neoadjuvant chemotherapy (35.1% vs 11.2 %; $P < 0.001$). From multiple logistic regression using clinical and pathologic variables, lymphovascular invasion (LVI), percentage of Ki-67 and tumor size were independent predictors of recurrence (OR 3.04; $P < 0.001$, OR 1.02; $P = 0.001$ and OR 1.18; $P = 0.05$, respectively). The prediction model for 10-year recurrent risk appears as “ $\text{Log(odds)} = -2.819528 + 1.070925 * (\text{LVI}) + 0.3691941 * (\text{pStage2}) + 1.14922 * (\text{pStage3}) - 0.0065267 * (\text{PercentageER}) + 0.021392 * (\text{PercentageKi67})$ ”. Probability of recurrence is defined as $\text{odd}/(1+\text{odd})$. This model yielded a C statistic above 0.7 on validation in independent population.

Conclusions: A new clinicopathologic prediction model provides comprehensive recurrent estimation for Thai patients with hormonal receptor-positive, her-2 negative early breast cancer. Further comparison between GRS and our model is needed to define the possibility in estimated risk of recurrence.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2016

Student's Signature

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

อาจารย์ แพทย์หญิง นภา ปริญญานิติกุล ภาควิชาอายุรศาสตร์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีสายบุรี อาจารย์ นายแพทย์ กรุณย์พงษ์ เอี่ยมเพ็ญแข อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีสายบุรี ที่ให้ความรู้, ข้อคิด, และคำแนะนำอันเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ รุ่งโรจน์ พิทยศิริ ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์, อาจารย์ นายแพทย์ เอกราช อริยะชัยพาณิชย์, และอาจารย์นายแพทย์ณัฐพงศ์ จามไพบุลย์ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้แนวทางการวิจัยและข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์, อาจารย์ นายแพทย์ สืบพงศ์ ธนสารวิมล หัวหน้าหน่วยมะเร็งวิทยา, อาจารย์ แพทย์หญิงดอกเตอร์ ชนิตา วินะยานุวัตติคุณ, อาจารย์ แพทย์หญิง งามัญญา ภู่วรรณ, และอาจารย์ แพทย์หญิง ปิยะดา สิทธิเดชไพบุลย์ ที่ให้ความรู้และคำแนะนำอันเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด

อาจารย์ นายแพทย์ ธนะภูมิ รัตนานุกพงษ์, อาจารย์ นายแพทย์ ไชยธรรม์ เพชรล่อเหลียน ที่ให้ข้อเสนอแนะและความรู้ที่เป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยเป็นอย่างยิ่ง

นาง ศิริพรรณ โฉมใส เจ้าหน้าที่เวชระเบียนผู้ป่วยในแผนกมะเร็งวิทยา, นางสาว สมจิตต์ ชีราพร และนายธนต์ชัย ศรีแพรศรี เจ้าหน้าที่ธุรการแผนกมะเร็งวิทยา, นาง ปัทมา อังสพัทธ์ พยาบาลแผนกมะเร็งวิทยา, นาง พลอยดวงพร วงศ์ชนะภัย, นางสาว ศกวรรณ พรททิพย์ปฏิมา พยาบาลงานวิจัย ตลอดจนแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยาทุกท่าน ที่ช่วยสนับสนุนงานวิจัยมาโดยตลอด

ผู้วิจัยซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ที่มีส่วนในงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้กำลังใจมาโดยตลอด

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	9
สารบัญรูปภาพ.....	10
บทที่ 1.....	11
บทนำ.....	11
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	11
1.2 คำถามของการวิจัย.....	12
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	13
1.4 สมมติฐาน.....	13
1.5 ข้อยกเว้นเบื้องต้น.....	13
1.6 กรอบความคิดแนววิจัย.....	14
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	14
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	19
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข.....	19
บทที่ 2.....	20
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	20
บทที่ 3.....	31
วิธีดำเนินการวิจัย.....	31
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	31

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	31
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	33
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	34
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	35
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	35
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	36
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis).....	36
บทที่ 4.....	39
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	39
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา.....	39
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	40
4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา.....	50
บทที่ 5.....	64
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ.....	64
5.1 อภิปรายผล.....	64
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	71
5.3 ข้อดีของการศึกษานี้.....	71
5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้.....	71
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	72
รายการอ้างอิง.....	82
ภาคผนวก.....	83
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	88

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการแบ่งชนิดของมะเร็งเต้านมทางพันธุกรรมกับการแบ่งชนิดมะเร็ง.....	16
ตารางที่ 2 ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (ECOG Performance Status) (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิง 17).....	18
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยเปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม.....	43
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยเปรียบเทียบกลุ่มประชากรศึกษากับกลุ่มประชากรทดสอบ	47
ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยการวิเคราะห์แบบ univariable logistic regression	49
ตารางที่ 6 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยการวิเคราะห์แบบ multivariable logistic regression.....	51
ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม.....	52
ตารางที่ 8 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยการวิเคราะห์แบบ	55
ตารางที่ 9 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยการวิเคราะห์แบบ	57
ตารางที่ 10 แสดงโอกาสปลอดโรคมะเร็งที่ 5 และ 10 ปี เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้อิมูโนบำบัดรับเคมีบำบัดเสริม	60
ตารางที่ 11 แสดงโอกาสรอดชีวิตที่ 5 และ 10 ปี เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้อิมูโนบำบัดรับเคมีบำบัดเสริม	61

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย	14
รูปภาพที่ 2 แสดงแนวทางการศึกษาวิจัย	38
รูปภาพที่ 3 แสดงประชากรในการศึกษา.....	40
รูปภาพที่ 4 แสดงถึงความสามารถในการจำแนกภายใน รูปภาพที่ 5 แสดงถึงความ แม่นยำภายใน.....	53
รูปภาพที่ 6 แสดงตัวอย่างเว็บไซต์ช่วยคำนวณในการศึกษานี้	54
รูปภาพที่ 7 แสดงโอกาสปลอดโรคมะเร็งและโอกาสรอดชีวิตของประชากรทั้งหมด.....	62
รูปภาพที่ 8 แสดงโอกาสปลอดโรคมะเร็งและโอกาสรอดชีวิตของประชากรที่ไม่มีโรคลูกกลม ไปยังต่อมน้ำเหลืองและไม่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด	62
รูปภาพที่ 9 แสดงโอกาสปลอดโรคมะเร็งและโอกาสรอดชีวิตของประชากรที่ไม่มีโรคลูกกลม ไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือมีโรคลูกกลมไปยังต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 3 ต่อมนและไม่ได้รับยาเคมี บำบัดก่อนการผ่าตัด.....	63

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่มีความหลากหลาย นอกจากระยะของโรคแล้ว พันธุกรรมของมะเร็งยังมีผลต่อพยากรณ์ของโรคด้วย⁽¹⁾ โดยมะเร็งชนิดที่เป็นตัวรับสัญญาณฮอร์โมนบวก (Hormonal receptor positive) และตัวรับสัญญาณเฮอรัท (Human epidermal growth factor receptor-2 : HER-2) ลบ โดยเฉพาะชนิดลูมินอล เอ (Luminal A) ไม่ลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งเต้านมที่มีพยากรณ์โรคดีที่สุด แม้ว่าจากการศึกษา National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Trial B-14 และ B-20^(2,3) พบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและฮอร์โมนมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยฮอร์โมนอย่างเดียวยังมีโอกาสปลอดโรคที่ 10 ปีถึงร้อยละ 85 และการให้ยาเคมีบำบัดแม้ว่าจะเพิ่มโอกาสปลอดโรคได้แต่ก็เพิ่มเพียงร้อยละ 5 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้^(4,5) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยในกลุ่มนี้ที่มีโอกาสได้รับยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดโดยไม่จำเป็น ซึ่งในต่างประเทศได้มีการศึกษามากมายถึงการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล (molecular genetics) เพื่อที่มาใช้ในประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนบวกในการจำแนกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะพิจารณาการรักษาเคมีบำบัดเสริม ซึ่งได้มีการทำเป็นชุดตรวจในเชิงพาณิชย์ที่สามารถตรวจได้ในเวชปฏิบัติทั่วไป เช่น OncotypeDx⁽⁶⁾, Mammprint⁽⁷⁾, PAM 50⁽⁸⁾, EndoPredict⁽⁹⁾ เป็นต้น แม้ว่าการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลจะสามารถช่วยประเมินโอกาสปลอดโรคหรือโอกาสการรอดชีวิตรวมถึงการตัดสินใจในการรักษาเคมีบำบัดเสริม แต่เนื่องจากการตรวจดังกล่าวมีราคาแพง แม้ในประเทศที่รายได้ประชากรเฉลี่ยในเกณฑ์สูงก็ยังมีผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึงการตรวจดังกล่าวได้เป็นจำนวนน้อย^(10,11) จึงได้มีการศึกษาโดยใช้ผลตรวจทางพยาธิวิทยาโดยเฉพาะวิธีทางอิมมูโนวิทยา (immunohistochemistry) ได้แก่ ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor), ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสโตรเจน (progesterone receptor), ตัวรับสัญญาณเฮอรัท, และค่าการแบ่งตัวเค167 (Ki67) และหรือร่วมกับการใช้ข้อมูลทางคลินิก ในการประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม เช่น

IHC4+C score(10), Adjuvant! online(12), Predict tool v 2.0(13) เป็นต้น ซึ่งมีข้อมูลว่าสามารถใช้ในเวชปฏิบัติ เพื่อช่วยในการตัดสินใจรักษาเคมีบำบัดเสริม, ให้ข้อมูลกับผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ อีกทั้งยังเป็นการตรวจที่ เข้าถึงได้ง่ายและเป็นข้อมูลที่มีรายงานในเวชปฏิบัติทั่วไป แต่อย่างไรก็ตามคะแนนการประเมินโอกาสการกลับ เป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมดังกล่าวทำในประเทศทางฝั่งตะวันตกซึ่งมีลักษณะการดำเนินโรคและพยากรณ์ของ โรคแตกต่างไปจากคนในแถบเอเชีย ทำให้ไม่สามารถใช้กับผู้ป่วยในประเทศไทยได้โดยตรง⁽¹¹⁾

การศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาวิจัยการประเมินโอกาสกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับ สัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบระยะต้นหลังที่ได้รับการผ่าตัด โดยใช้คะแนนรวมจาก การตรวจทางพยาธิวิทยาพร้อมกับข้อมูลทางคลินิกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวมถึงศึกษาผลของเคมีบำบัดต่อโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมชนิดนี้โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่มีโรคลูกกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือลูกกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองไม่เกินสามต่อมน้ำเหลือง

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก: การใช้ข้อมูลทางคลินิกร่วมกับข้อมูลทางพยาธิวิทยา ได้แก่ อายุ, ระดับของพยาธิวิทยา, ระดับของขนาดก้อนมะเร็งทางพยาธิวิทยา, ระดับการลูกกลามต่อมน้ำเหลือง, การลูกกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและ หลอดเลือด, ร้อยละการติดสีซ็อมมิโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน, ร้อยละการติดสีซ็อมมิโน โนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมน โปรเจสโตร-เจน, และค่าการแบ่งตัวของมะเร็งเค167 โดยการสร้างเป็น สมการทำนายสามารถประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำภายใน 10 ปี ของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมน เป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบระยะต้น ในผู้ป่วยหญิงไทยได้หรือไม่

คำถามรอง: การได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมน เป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบระยะต้น โดยเฉพาะกลุ่มที่ไม่มีโรคลูกกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือ ลูกกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองไม่เกินสามต่อม มีผลต่อโอกาสรอดจากการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. ศึกษาการใช้ข้อมูลทางคลินิกร่วมกับข้อมูลทางพยาธิวิทยาโดยการสร้างเป็นสมการทำนายสามารถประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำภายใน 10 ปีของโรคมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบในระยะต้นของผู้ป่วยหญิงไทย

2. ศึกษาผลของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดต่อโอกาสรอดจากการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบ โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่มีโรคหลอดเลือดไปยั้งต่อมน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดไปยั้งต่อมน้ำเหลืองไม่เกินสามต่อม

1.4 สมมติฐาน

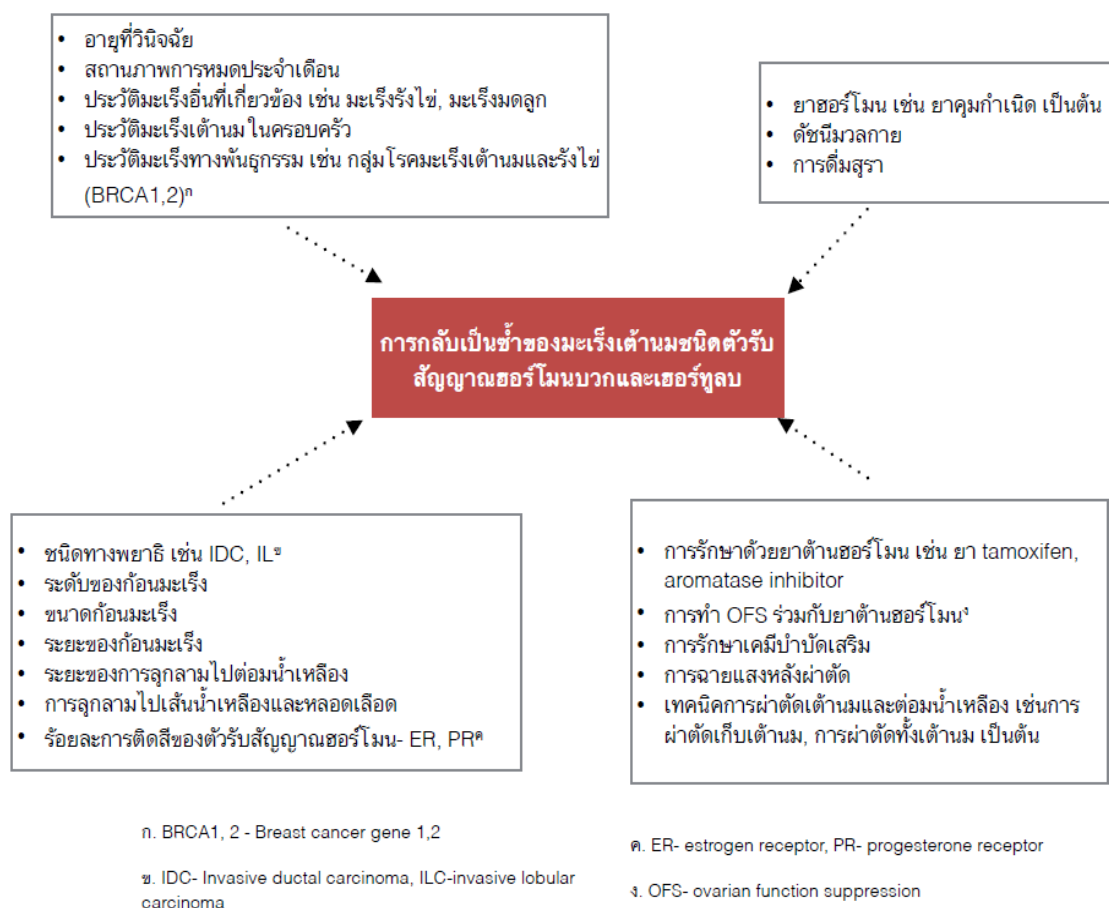
การใช้ข้อมูลทางคลินิกร่วมกับข้อมูลทางพยาธิวิทยา ได้แก่ อายุ, การได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริม, ระดับของขนาดก้อนมะเร็งทางพยาธิวิทยา, ระดับของพยาธิวิทยา, ระดับการลุกลามต่อมน้ำเหลือง, การลุกลามไปยั้งเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด, ร้อยละการติดสีช้อมอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน, ร้อยละการติดสีช้อมอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสโตรเจน, และค่าการแบ่งตัวของมะเร็งเคไอ-67 โดยสร้างเป็นสมการทำนายสามารถประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำภายใน 10 ปี ของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบระยะต้น ในผู้ป่วยหญิงไทยได้

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบระยะต้นที่มีข้อมูลของผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาครบถ้วนในหน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.6 กรอบความคิดแนววิจัย

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย



1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- มะเร็งเต้านมระยะต้นชนิดตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบ คือ มะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยโดยทางพยาธิวิทยาขั้นต้น โดยในการศึกษานี้จะเจาะจงเฉพาะชนิด invasive ductal carcinoma และ invasive lobular carcinoma เท่านั้น ที่ย้อมทางอิมมูโนวิทยาแล้วพบว่าตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนและหรือตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสโตรเจนเป็นบวกร้อยละ 1 ขึ้นไปและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบที่อยู่ในระยะที่ I-III ตาม American joint Committee on Cancer staging system for breast cancer version 7 (AJCC7) ที่

ได้รับการผ่าตัดมะเร็งเต้านมและหรือต่อมน้ำเหลืองออกเรียบร้อยแล้ว โดยต้องไม่รวมกลุ่มที่เป็น inflammatory breast cancer

- ชนิดย่อยของมะเร็งเต้านมตามคลินิกพยาธิวิทยา (Clinico-pathologic surrogate definition) แบ่งย่อยตาม St Gallen International Expert Consensus 2013 ได้เป็น กลุ่มคล้ายลูมินอลเอ (Luminal A-like), กลุ่มคล้ายลูมินอลบี (Luminal B-like), กลุ่มเฮอรัทวาก (HER-2 positive), ทริปเปิลเนกาทีฟ (Tripple negative)⁽¹⁴⁾
- กลุ่มคล้ายลูมินอลเอคือ กลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนและตัวรับสัญญาณโปรเจสโตรเจนเป็นบวก, ตัวรับสัญญาณเฮอรัทวากเป็นลบ, และมีค่าเคไอ67ต่ำ (การแบ่งเคไอ67 มีความแตกต่างระหว่างห้องปฏิบัติการ โดยแนะนำค่าน้อยกว่าร้อยละ 14 เป็นค่าที่มีความสัมพันธ์กับกลุ่มลูมินอลเอในการตรวจทางพันธุกรรม และในส่วนค่าร้อยละตัวรับสัญญาณโปรเจสโตรเจนตัดค่าที่มากกว่าเท่ากับร้อยละ 20 เป็นค่าที่สัมพันธ์กับกลุ่มลูมินอลเอในการตรวจทางพันธุกรรม
- กลุ่มคล้ายลูมินอลบี แบ่งได้เป็นสองกลุ่มย่อย
 - กลุ่มคล้ายลูมินอลบีที่มีตัวรับสัญญาณเฮอรัทวากเป็นลบคือ กลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัทวากเป็นลบและมีอย่างน้อยหนึ่งในต่อไปนี้คือ มีค่าการแบ่งตัวเคไอ67ที่สูงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 14 หรือมีค่าร้อยละตัวรับสัญญาณโปรเจสโตรเจนที่ต่ำกว่าร้อยละ 20 หรือเป็นลบ
 - กลุ่มคล้ายลูมินอลบีที่มีตัวรับสัญญาณเฮอรัทวากเป็นบวกคือ กลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกและมีตัวรับสัญญาณเฮอรัทวากเป็นบวกโดยไม่คำนึงถึงค่าการแบ่งตัวเคไอ67และค่าตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสโตรเจน
- กลุ่มเฮอรัทวาก (ไม่ใช่กลุ่มลูมินอล)คือ กลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณเฮอรัทวากเป็นบวกโดยตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนเป็นลบ
- กลุ่มทริปเปิลเนกาทีฟคือ กลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน, ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสโตรเจน, และตัวรับสัญญาณเฮอรัทวากเป็นลบทั้งหมด

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการแบ่งชนิดของมะเร็งเต้านมทางพันธุกรรมกับการแบ่งชนิดมะเร็งเต้านมทางคลินิกพยาธิ (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิง 14)

Intrinsic subtype	Clinicopathologic surrogate definition
Luminal A	<p>Luminal A-like:</p> <p>All of :</p> <p>ER and PgR positive, HER-2 negative, Ki67 'low', Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available)</p>
Luminal B	<p>Luminal B-like (HER-2 negative):</p> <p>ER positive, HER-2 negative, and at least one of : Ki-67 'high', PgR 'negative or low', Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available)</p> <p>Luminal B-like (HER-2 positive):</p> <p>ER positive, HER-2 over-expressed or amplified, any Ki-67, any PgR</p>
Erb-B2 overexpression	<p>HER-2 positive (non-luminal):</p> <p>HER-2 over-expressed or amplified, ER and PgR absent</p>
Basal-like	<p>Tripple negative (ductal):</p> <p>ER and PgR absent, HER-2 negative</p>

- นิยามทางพยาธิวิทยา invasive ductal carcinoma และ invasive lobular carcinoma ตาม WHO classification, 4th edition 2013
- ตัวรับสัญญาณเฮอรัททูโดยการตรวจวิธีทางอิมมูโนวิทยาโดยใช้ Dako HercepTest ได้ค่าและแปลผลดังต่อไปนี้
1+ คือ เฮอรัททูเป็นลบ (negative), 2+ คือ เฮอรัททูกำกึ่ง (equivocal), 3+ คือ เฮอรัททูเป็นบวก (positive) ในกรณีที่ค่าทางอิมมูโนวิทยาได้เป็น 2+ ให้ทำการตรวจเพิ่มเติมโดยวิธี In Situ Hybridization (ISH) โดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้
- สำหรับชั้นเนื้อในปีพ.ศ. 2548-2555 (รายละเอียดเพิ่มเติมใน ASCO-CAP 2007) ⁽¹⁵⁾
 - FISH amplified (ratio of HER2 to CEP 17 of > 2.2 or average HER2 gene copy number > 6 signals/nucleus for those test systems without an internal control probe
- สำหรับชั้นเนื้อในปีพ.ศ. 2556-2559 (รายละเอียดเพิ่มเติมใน ASCO-CAP 2013) ⁽¹⁶⁾
 - Single-probe average HER2 copy number ≥ 6.0 signals/cell
 - Dual-probe HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 (ratio of HER2 to chromosome 17 centromeric region) with an average HER2 copy number ≥ 4.0 signals per cell
 - Dual-probe HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 with an average HER2 copy number < 4.0 signals/cell
 - Dual-probe HER2/CEP17 ratio < 2.0 with an average HER2 copy number ≥ 6.0 signals/cell
- การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม หมายถึง การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในข้างเดียวกันกับที่วินิจฉัยและบริเวณใกล้เคียง (locoregional recurrence), การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นๆ (distant recurrence), การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอีกข้างหนึ่ง (contralateral second primary invasive cancer)
- การจัดระดับมะเร็งทางพยาธิวิทยาใช้ Elston and Ellis modification of the Scarff-Bloom-Richardson grading system โดยใช้กล้อง กำลังขยาย 0.59 มมต่อกำลังขยายใหญ่ (high power field-HPF) โดยแบ่งเป็น เกรด 1 เท่ากับ 0-9 mitotic figures/10 HPFs, เกรด 2 เท่ากับ 10-20 mitotic figures/10HPFs, และเกรด 3 มากกว่า 20 mitotic figures/10HPFs(17)

- การตรวจวิธีทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนใช้ Dako FLEX Monoclonal Rabbit Anti-Human Estrogen Receptor α clone EP1 และตัวรับสัญญาณโปรเจสโตรเจนใช้ Dako FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human Progesterone Receptor clone PgR 636 โดยใช้ Dako Autostainer (Dako, Glostrup, Denmark) และใช้ protocol ตาม EnVision™ FLEX High pH system พบว่ามีการติดสีด้วยวิธีอิมมูโนวิทยามากกว่าเท่ากับร้อยละ 1 ถือว่าเป็นบวกตาม ASCO/CAP guidelines และการรายงานผลเป็นร้อยละที่ติดสี⁽¹⁶⁾
- การย้อมเคไอ-67(Ki-67) ใช้ Dako Monoclonal Mouse Anti-Human Ki67 Antigen Clone MIB-1 โดยใช้ Dako Autostainer (Dako, Glostrup, Denmark) แล้วใช้ protocol ตาม EnVision™ FLEX High pH system โดยรายงานผลเป็นร้อยละที่ติดสี⁽¹⁸⁾
- ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยใช้ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score โดยแบ่งเป็น 0-5 คะแนนดังต่อไปนี้⁽¹⁹⁾ (ตารางที่ 2)
- วัยหมดประจำเดือน หมายถึง ผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 60 ปี หรือผู้หญิงที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปีแต่ได้รับการผ่าตัดหรือฉายแสงบริเวณรังไข่ทั้งสองข้าง, หรือผู้ที่ไม่มีประจำเดือนติดต่อกันอย่างน้อย 12 เดือนโดยที่ไม่ได้รับยาต้านฮอร์โมน Tamoxifen, ยาเคมีบำบัดหรือยาที่กีดการทำงานของรังไข่, หรือมีการตรวจเลือดพบระดับฮอร์โมน FSH และ Estradiol อยู่ในระดับที่ชี้บ่งถึงการหมดประจำเดือน

ตารางที่ 2 ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (ECOG Performance Status) (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิง 17)

ระดับ	ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน
0	ความสามารถปกติ ออกแรงทำงานได้เหมือนก่อนป่วย ไม่มีข้อจำกัด
1	ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมากได้ แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันและงานเบาๆ เช่น งานบ้านและงานสำนักงาน
2	สามารถเคลื่อนไหวและช่วยเหลือตัวเองได้ทุกอย่าง แต่ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
3	สามารถช่วยเหลือตัวเองได้บางส่วน ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
4	ไร้สมรรถภาพ ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เลย ต้องนั่งหรือนอนบนเตียงตลอดเวลา
5	เสียชีวิต

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัยคือ ได้สมการการประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอร์ทูเป็นลบระยะต้นที่ได้รับขาด้านฮอร์โมนที่ทำขึ้นมาจากกลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้ศึกษาผลของเคมีบำบัดที่เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่ามีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมมากน้อยเพียงใด เพื่อนำไปสู่การใช้ประโยชน์ในเวชปฏิบัติต่อไปในอนาคตได้

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

ข้อมูลทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาอาจจะไม่ครบถ้วนเนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง รวมถึงข้อแตกต่างของผลการรายงานข้อมูลทางพยาธิวิทยาซึ่งเป็นข้อมูลหลักในการนำมาใช้ประเมินการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอร์ทูเป็นลบนั้นตั้งแต่ในแง่ของเกณฑ์วินิจฉัยการข้อมติดีสโอมูโนวิทยาต่างๆ, แอนติบอดีที่ใช้ในการข้อมติทางอิมมูโนวิทยา, หรือแม้แต่พยาธิแพทย์ที่เป็นผู้อ่านก็แตกต่างกัน ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงได้มีการสุ่มตัวอย่างขึ้นเนื้อเพื่อมาตรวจสอบโดยพยาธิแพทย์หนึ่งท่านเพื่อเปรียบเทียบผลการรายงานข้อมูลทางพยาธิวิทยาว่ามีความแตกต่างกันมากน้อยเพียงใด แต่อย่างไรก็ตามการสุ่มตัวอย่างขึ้นเนื้อดังกล่าวก็ยังมีข้อจำกัดกล่าวคือ จำนวนที่สุ่มตรวจมาอาจจะไม่ใช่ตัวแทนของประชากรในการศึกษาทั้งหมด รวมถึงคุณภาพการติดีสโอมูโนวิทยาของชิ้นเนื้ออาจจางลงเมื่อเวลาผ่านไปโดยเฉพาะค่าการแบ่งตัวเคไอ-67 ซึ่งมีผลต่อการรายงานผลและการแปลผลดังที่กล่าวมา

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เป็นที่ทราบกันดีว่ามะเร็งเต้านมเป็นโรคที่มีความหลากหลายทางการดำเนินโรคและพยากรณ์ของโรคมามาก ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลของมะเร็งเต้านม เพื่อจำแนกชนิดของมะเร็งเต้านม(20) มีการศึกษาโดยการตรวจชิ้นเนื้อด้วยวิธีไมโครอาร์เรย์ (microarray) หรือทำเรียว ไซม์พีซีอาร์เชิงปริมาณ (qRT-PCR)(1, 21, 22) วิเคราะห์พันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลของมะเร็งเต้านมโดยละเอียดและพบว่าสามารถแยกกลุ่มของมะเร็งเต้านมได้เป็น 4 ชนิดย่อยได้แก่ ชนิดลูมินอล เอ (Luminal A), ชนิดลูมินอลบี (Luminal B), ชนิดเฮอรัททูโอเวอร์เอชเพลสชัน (HER-2 overexpression), ชนิดเบซอล (Basal) และในบางการศึกษาพบว่า อาจจะแบ่งได้ถึง 5 ชนิดย่อย โดยมีชนิดนอร์มอลไลค์ (Normal-like) เพิ่มอีกชนิด(8) ซึ่งการแบ่งชนิดดังกล่าวข้างต้นมีผลต่อการดำเนินโรค, การพยากรณ์โรค, รวมถึงการรักษาที่แตกต่างกันในแต่ละชนิด โดยเฉพาะในกลุ่มลูมินอลที่มีการรักษาทางด้านฮอร์โมน หรือกลุ่มเฮอรัททูโอเวอร์เอชเพลสชันที่มียาต้านเฮอรัททูเฉพาะ แต่ในเวชปฏิบัติไม่สามารถที่จะตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลในผู้ป่วยได้ทุกรายเนื่องจากความยุ่งยากในเทคนิคการตรวจและด้วยราคาที่ค่อนข้างแพง ดังนั้นจึงมีการหาตัวแทนทางพยาธิวิทยาในส่วนของอิมมูโนวิทยาที่สามารถแสดงถึงลักษณะทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลได้ ได้แก่ ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน, ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสโตรเจน, ตัวรับสัญญาณเฮอรัททู, และค่าการแบ่งตัวเคไอ-67 (Ki-67) โดยสามารถแบ่งกลุ่มมะเร็งเต้านมได้เป็น 4 กลุ่มใหญ่ดังต่อไปนี้ ตาม St gallen concensus 2013⁽¹⁴⁾ คือ กลุ่มคล้ายลูมินอลเอ (Luminal A-like), กลุ่มคล้ายลูมินอลบี (luminal B-like), กลุ่มเฮอรัททูบวก (HER-2 positive), และกลุ่มทริปเปิลเนกาตีฟ (Tripple negative) (ตารางที่ 1) แม้ว่าข้อมูลทางคลินิกพยาธิเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลอาจมีส่วนที่แตกต่างกันอยู่บ้าง แต่อย่างไรก็ตามการแบ่งลักษณะนี้ทำให้สามารถจำแนกการดำเนินโรค, พยากรณ์โรค, และแนวทางการรักษาของแต่ละกลุ่มได้อย่างชัดเจนเช่นเดียวกัน และเป็นข้อมูลที่มีรายงานในเวชปฏิบัติทั่วไปรวมถึงราคาที่ไม่แพงอีกด้วย

โดยกลุ่มคล้ายลูมินอลเอ (Luminal A-like) คือกลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวก (ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกและหรือตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสโตรเจนเป็นบวก), ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบ, และค่าการแบ่งตัวของมะเร็งช้าโดยการดูจากค่าเคไอ67 ต้องน้อยกว่าร้อยละ 14, และกลุ่มคล้ายลูมินอลบี (luminal B-like) เฉพาะในกลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวก, ตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบ, และค่าการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเร็วโดยการดูจากค่าเคไอ67 ต้องมากกว่าเท่ากับร้อยละ 14 โดยรวมพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 60 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด(23) ซึ่งเป็นสัดส่วนใหญ่ของมะเร็งเต้านมที่พบในเวชปฏิบัติ โดยมีการพยากรณ์โรคในมะเร็งระยะต้นที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบในกลุ่มที่ไม่มีการรักษาเสริมทั้งเคมีบำบัดและยาต้านฮอร์โมนดังต่อไปนี้ กล่าวคือมีโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่ 5 ปีและที่ 10 ปีอยู่ที่ร้อยละ 71.3 และ 59.9 ตามลำดับและโอกาสการรอดชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมที่ 5 ปี และที่ 10 ปี อยู่ที่ร้อยละ 88.1 และ 74.9 ตามลำดับ แต่เมื่อมีการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนสามารถเพิ่มโอกาสการปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่ 5 ปี และที่ 10 ปี อยู่ที่ร้อยละ 83.6 และ 74.1 ตามลำดับ และเพิ่มโอกาสการรอดชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมที่ 5 ปีและที่ 10 ปีอยู่ที่ร้อยละ 91.4 และ 82.1 ตามลำดับ กล่าวโดยสรุปการให้ยาต้านฮอร์โมนเสริมเป็นระยะเวลา 5 ปีในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมโดยสมบูรณ์ที่ 10 ปีได้เพิ่มร้อยละ 14.2 และลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมโดยสมบูรณ์ที่ 10 ปีได้เพิ่มร้อยละ 7.2 (5) จึงทำให้การรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาต้านฮอร์โมนเสริมจึงเป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน

ปัจจุบันการรักษามาตรฐานหลักของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบได้แก่ การผ่าตัดเต้านมและหรือต่อมน้ำเหลือง, การฉายแสงในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ (24) คือ ผู้ป่วยที่มีก้อนใหญ่มากกว่า 5 เซนติเมตร, มีลูกกลมไปยังต่อมน้ำเหลืองอย่างน้อย 1 ต่อมน้ำเหลือง, การผ่าตัดแบบเก็บเต้านม และการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมน โดยพบว่าการผ่าตัดเต้านมทั้งในแบบที่ตัดทั้งเต้า (mastectomy)โดยมีการเสริมเต้านมหรือไม่ก็ตามและแบบที่ผ่าตัดเก็บเต้านม (breast conserving surgery) รวมถึงการผ่าตัดโดยเลาะต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดหรือการทำต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (sentinel lymph node) พบว่าโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยเฉพาะโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเฉพาะที่ไม่มีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถ้าได้รับการรักษาเสริมด้วยการฉายแสงตามข้อบ่งชี้(25, 26)

แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน แม้เป็นที่ทราบกันดีว่าโรคในกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคที่ดีและการให้ยาต้านฮอว์โมนอย่างเดียวในการรักษาเสริมก็สามารถทำให้หายขาดได้ แต่ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่มีโอกาสหายขาดดังกล่าวในข้างต้น ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะได้รับยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด โดยพบว่าข้อมูลการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดนั้นได้ประโยชน์ลดโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมและลดโอกาสการเสียชีวิตแบบสัมพันธ์ได้ร้อยละ 35 และ ร้อยละ 24 ตามลำดับเมื่อเทียบกับในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีโรคคลุกคลาไปยังต่อมน้ำเหลือง(27) โดยการศึกษาการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ที่ได้ประโยชน์เป็นการรวมผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดโดยไม่แบ่งชนิดย่อยตามพยาธิวิทยาชนิดที่กล่าวมา เมื่อมีการศึกษาเพิ่มเติมตามชนิดย่อยของมะเร็งเต้านมพบว่าในคนที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอว์โมนบวกได้ประโยชน์จากการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาต้านฮอว์โมนเทียบกับการได้รับยาต้านฮอว์โมนอย่างเดียวนั้นไม่มาก กล่าวคือเพิ่มโอกาสการปลอดโรคแบบสมบูรณ์เพียงร้อยละ 5^(4,5) ซึ่งเป็นตัวเลขที่ค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับการศึกษาเคมีบำบัดรวมของมะเร็งเต้านมทุกชนิดที่กล่าวไปข้างต้น และมีข้อมูลการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดพบว่ามะเร็งเต้านมที่มีตัวรับสัญญาณฮอว์โมนเป็นบวกมีการตอบสนองที่ไม่ดีเท่าที่ควรต่อยาเคมีบำบัด⁽²⁸⁾

นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดเสริมของมะเร็งเต้านมยังมีผลข้างเคียงทั้งในระยะสั้น เช่น คลื่นไส้ อาเจียน, อ่อนเพลีย, ผมร่วง, เม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นต้น และระยะยาวที่สำคัญ ได้แก่ เพิ่มโอกาสการเป็นมะเร็งชนิดอื่น เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว⁽²⁹⁾ เป็นต้น หรือทำให้มีบุตรยากได้ ซึ่งถือว่าเป็นปัญหาสำคัญเนื่องจากมะเร็งเต้านมส่วนหนึ่งเกิดในวัยเจริญพันธุ์⁽³⁰⁾ และผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอว์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอร์ทูเป็นลบมีชีวิตยืนยาวดังที่กล่าวไปข้างต้น ทำให้สามารถพบผลข้างเคียงในระยะยาวได้

ดังนั้นการประเมินโอกาสของการกลับเป็นซ้ำจึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอว์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอร์ทูเป็นลบจึงเป็นสิ่งสำคัญ เพราะจะช่วยให้แพทย์สามารถประเมินโอกาสของการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมและพิจารณาเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมสูง ที่จะให้มีโอกาสรับประโยชน์จากยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดเพิ่มเติมจากยาต้านฮอว์โมนมากเพียงพอเมื่อเทียบกับผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น กล่าวโดยสรุปเบื้องต้น การประเมินโอกาสของการกลับเป็น

ซ้ำได้อย่างถูกต้องจะทำให้ไม่เกิดการรักษาสตรีมที่มากเกินไปในผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นและไม่บ่อยเกินไปในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาสตรีม

โดยมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบมีโอกาสกลับเป็นซ้ำทั้งแบบเฉพาะที่และหรือการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย โดยจะเกิดได้ทั้งในระยะแรกคือภายใน 5 ปีหลังวินิจฉัยและในระยะหลังคือภายใน 10 ปีหลังวินิจฉัย ซึ่งจะพบการกลับเป็นซ้ำแบบหลังมากกว่าในมะเร็งเต้านมชนิดนี้(31) และในปัจจุบันมีข้อมูลทั้งทางคลินิก, ทางพยาธิวิทยา, และทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล มากมายที่พบว่าผู้ป่วยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านม มีการศึกษาปัจจัยทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมทั้งในระยะแรกและระยะหลัง ได้แก่ อายุที่วินิจฉัยน้อยโดยเฉพาะน้อยกว่า 35 ปี, วัชก่อนหมดประจำเดือน, น้ำหนักตัวหรือดัชนีมวลกายที่มากตอนวินิจฉัย, ขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่, ระยะของก้อนมะเร็งที่มาก, ระดับของมะเร็งทางพยาธิที่มาก, มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองโดยเฉพาะการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองที่มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ต่อมน้ำเหลืองขึ้นไป, มีการลุกลามไปยังเส้นเลือดและเส้นน้ำเหลือง, ร้อยละการติดสีอิมมูโนวิทยาเอสโตรเจนน้อย, ร้อยละการติดสีอิมมูโนวิทยาโปรเจสโตรเจนน้อย, ร้อยละการติดสีค่าการแบ่งตัวเคไอ67 ที่สูง เป็นต้น(32) ซึ่งแม้ในเวชปฏิบัติจะมีการนำปัจจัยดังกล่าวข้างต้นมาประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมและพิจารณาแนวทางการรักษาโดยแพทย์ แต่อย่างไรก็ตามการตัดสินใจของแพทย์แต่ละท่านก็มีความเห็นที่แตกต่างกันไป โดยเฉพาะชนิดมะเร็งเต้านมที่มีพยากรณ์โรคคืออย่างเช่นชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบ ดังนั้นจึงมีการพยายามศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบและนำปัจจัยเหล่านั้นมารวมคำนวณเป็นโอกาสการกลับเป็นซ้ำเพื่อให้สามารถประกอบการตัดสินใจในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างแม่นยำมากขึ้น โดยพบว่ามีการศึกษามากมายในการนำข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยาามาทำเป็นรูปแบบการคำนวณเพื่อประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม เช่น Magee equation(33), Adjuvant! online(12), Predict v2.0(13), IHC+C score(10) เป็นต้น

Adjuvant! online(7, 12, 34) เป็นลักษณะการประเมินโอกาสการรอดชีวิตที่ 10 ปีและประเมินประโยชน์ของการรักษาสตรีมผ่านการนำเสนอในรูปแบบเครื่องมือการคำนวณทางเว็บไซต์ทำให้เข้าถึงได้ง่ายทั้งแพทย์และ

ผู้ป่วย ซึ่งเป็นการศึกษาจากฐานข้อมูลผู้ป่วยใหญ่ในประเทศสหรัฐอเมริกา (SEER database) ซึ่งครอบคลุมประมาณร้อยละ 10 ของประชากรมะเร็งเต้านมในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยประชากรที่นำเข้าในการศึกษานี้จะเป็นผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมข้างเดียวระยะที่ I-III โดยไม่รวมถึงผู้ป่วยที่มีการอักเสบของมะเร็งเต้านม ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อหายขาดและมีการผ่าตัดเต้าน้ำเหลืองอย่างน้อย 6 ต่อมน้ำเหลืองและผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษานี้ต้องมีอายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไป มีการนำเสนอข้อมูลในรูปแบบของเว็บไซต์ครั้งแรกเมื่อปีค.ศ. 2001 โดย Peter M. Ravdin และคณะ พบว่าปัจจัยทางอายุผู้ป่วย, ขนาดก้อนมะเร็ง, ระดับของก้อนมะเร็ง, การคิดสิโสมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมน, จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่มะเร็งลุกลามไป, และโรคประจำตัวผู้ป่วย มีผลในการทำนายโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ 10 ปี นอกจากนี้ Adjuvant! online มีได้รับการทดสอบความแม่นยำในประชากรที่แตกต่างกันออกไป เช่นในประชากรฝั่งยุโรปเช่น ประเทศอังกฤษ(35), เนเธอร์แลนด์(7), รวมถึงในประเทศทางฝั่งเอเชีย เช่น ฮองกง(36) เป็นต้น พบว่าโดยรวมมีความแม่นยำพอสมควรในการประเมินโอกาสการรอดชีวิตทั้งหมดในกลุ่มประชากรที่แตกต่างได้ และได้มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อเป็นเครื่องมือในการตัดสินใจให้การรักษาเสริม โดยเฉพาะเคมีบำบัด พบว่าสามารถลดการรักษาเสริมโดยเคมีบำบัดได้มากกว่าร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับการใช้การตัดสินใจโดยแพทย์เพียงอย่างเดียว(36) นอกจากนี้ Adjuvant! online ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบกับประเมินทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลซึ่งจะกล่าวรายละเอียดต่อไปนั้น พบว่ามีผลที่สอดคล้องในแง่โอกาสปลอดจากโรค แต่อย่างไรก็ตามพบว่าอาจจะมีการประเมินโอกาสการรอดชีวิตทั้งหมดและโอกาสการรอดชีวิตจากมะเร็งเต้านมสูงเกินไปในการศึกษานี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 35 ปี, ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวมาก, ผู้ป่วยในกลุ่มเอเชีย เป็นต้น(37) ซึ่งในขณะนี้ Adjuvant! online ได้ทำการปรับปรุงข้อมูลและเว็บไซต์ทำให้ไม่สามารถเข้าใช้งานได้ จึงจะต้องรอดูผลหลังปรับปรุงต่อไป

Predict v2.0 เป็นอีกเครื่องมือที่มีลักษณะคล้ายกับ Adjuvant! online กล่าวคือเป็นเว็บไซต์การคำนวณประเมินโอกาสการรอดชีวิตที่ 5 ปี และที่ 10 ปี โดยอ้างอิงตามการศึกษาของ Gordon C. Wishart และคณะ(13) โดยเป็นการศึกษาข้อมูลจากฐานประชากรข้อมูลในประเทศอังกฤษ (Eastern Cancer Registration and Information Centre) ตั้งแต่ปีค.ศ. 1999 ถึง 2003 จำนวน 5,694 ราย โดยมีค่ากลางของการตรวจติดตามอยู่ที่ 5.65 ปี (ค่าพิสัยมัธยฐาน 0.04 ถึง 8.00 ปี), โดยค่ากึ่งกลางเฉลี่ยของอายุอยู่ที่ 58 ปี (ค่าพิสัยมัธยฐาน 23 ถึง 95 ปี) และ โดย

ร้อยละ 50 ของประชากรพบระยะก่อนมะเร็งที่ 1 และ ระดับก่อนมะเร็งที่ 2, ประมาณร้อยละ 60 และผู้ป่วยเกือบ ร้อยละ 30 ตรวจพบมะเร็งเต้านมจากการคัดกรองเท่านั้น จากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อโอกาสการรอดชีวิตที่ 5 และ 10 ปี ทั้งหมด 9 ปัจจัยที่นำมาใช้ในการประเมิน ได้แก่ อายุที่วินิจฉัย, อาการแสดงนำ, ขนาดก้อนมะเร็ง, ระดับก่อนมะเร็ง, จำนวนต่อมน้ำเหลือง, ร้อยละการติดสีย้อมทางอิมมูโนของเอสโตรเจน, สถานภาพของฮอร์โมน, ค่าการแบ่งตัวเคไอ 67, และชนิดของยาเคมีบำบัด โดยการประเมินเป็นสมการข้างต้นได้มีการนำไปทดสอบความแม่นยำในกลุ่มประชากรแยกคือ West Midlands Cancer interelligence Unit (WMCIU) พบว่าค่าความแม่นยำอยู่ในเกณฑ์ดี ซึ่ง Predict v2.0 สามารถเข้าถึงได้ง่ายและสามารถใช้ได้ในเวชปฏิบัติในปัจจุบัน แต่ข้อมูลการศึกษาแบบ ไปข้างหน้า, ข้อมูลการเปรียบเทียบในส่วนของพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล รวมถึงการศึกษาในประชากรที่แตกต่าง กันไปค่อนข้างน้อย

IHC4+ C score(10) เป็นตัวอย่างการใช้ข้อมูลทางคลินิกร่วมกันข้อมูลทางพยาธิวิทยาในการประเมิน โอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่ 9 ปีโดยจะแตกต่างกับในสองการศึกษาแรกที่กล่าวมาคือ เป็นการศึกษา เฉพาะในกลุ่มประชากรที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกเท่านั้นซึ่งในสองการศึกษาก่อนหน้านี้ทำในประชากร มะเร็งเต้านมทุกชนิดและประชากรส่วนใหญ่ในการศึกษาประมาณร้อยละ 70 เป็นผู้ป่วยที่ไม่มีโรคดุกลามไปยัง ต่อมน้ำเหลือง โดยฐานข้อมูลของประชากรที่นำมาศึกษา เป็นข้อมูลจากการศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มและมีกลุ่ม ควบคุมเอแทค (ATAC trial)(38) ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบการรักษาเสริมด้วยยาด้านฮอร์โมนสองชนิดในผู้ป่วยที่ เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน คือ ยาตามมอกซิเฟน (Tamoxifen) หรือ ยานาสโตรซอล (Anastrozole) หรือได้รับทั้ง สองตัวร่วมกัน เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยในการศึกษานี้จำนวน 1,125 รายมาวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำ ของมะเร็งเต้านมที่ 9 ปีพบว่า ปัจจัยทางอายุ, ระยะของก้อนมะเร็ง, ระดับของก้อนมะเร็ง, การลุกลามไปยังต่อม น้ำเหลือง, การติดสีอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน, การติดสีอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณโป รเจสโตรเจน, การติดสีอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมน, ค่าการแบ่งตัวเคไอ67, และการรักษาด้วยยาด้าน ฮอร์โมนแอนาสโตรซอล พบว่ามีการประเมินการกลับเป็นซ้ำที่แม่นยำและ เมื่อนำไปทดสอบความแม่นยำกับ ผู้ป่วยในกลุ่มการศึกษา Nottingham prediction index ก็พบว่ามีความแม่นยำในการประเมินเช่นเดียวกัน และเมื่อมี การเปรียบเทียบกับการใช้พันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล OncotypeDx พบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation

coefficient) ที่ดี(10) แต่อย่างไรการศึกษานี้ไม่มีการศึกษาผลของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดและไม่มีการนำไปใช้ในรูปแบบของเวบไซต์คำนวณ ซึ่งต่างกับสองการศึกษาที่กล่าวมาก่อนหน้านี้

ซึ่งจะเห็นได้ว่าจากตัวอย่างการศึกษาทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่นำมาใช้ในรูปแบบการคำนวณโอกาสการรอดชีวิตหรือโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคนั้น มีความหลากหลายทั้งในด้านประชากรที่นำมาศึกษา, ปัจจัยที่นำมาใช้ประเมิน, และผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา ดังนั้นการนำไปเลือกใช้และนำไปใช้ในประชากรที่แตกต่างกับที่ศึกษาอาจทำให้การประเมินคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้

ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นว่ายังมีการศึกษาทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลในการประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านม เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าพันธุกรรมของมะเร็งที่แตกต่างกันมีผลต่อการดำเนินโรคและการกลับเป็นซ้ำที่แตกต่าง จึงได้มีผู้พยายามทำการศึกษาเกี่ยวกับพันธุกรรมของมะเร็งเต้านมพบว่า มีอินส์หลายตัวที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคและสามารถใช้ประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำได้ เช่น การศึกษาของ Marc J. Van de Vijver และคณะ(1) โดยศึกษาอินส์ 70 ยีนส์ในชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็งระยะต้นทั้งหมด 295 ราย โดยเทคนิคไมโครเรย์ (microarray) พบว่าสามารถแบ่งลักษณะชิ้นเนื้อออกได้เป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่มีเอกลักษณ์พยากรณ์โรคที่ดี (good-prognosis signature) และกลุ่มที่มีเอกลักษณ์พยากรณ์โรคที่ไม่ดี (poor-prognosis signature) และเมื่อนำทั้งสองกลุ่มมาวิเคราะห์โอกาสปลอดโรคและโอกาสรอดชีวิตที่ 5 และ 10 ปี พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกลุ่มประชากรทั้งหมดที่ศึกษา, กลุ่มประชากรที่มีโรคลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง, และกลุ่มประชากรที่ไม่มีโรคลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง จึงทำให้เห็นว่า แม้ว่าการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองจะเป็นปัจจัยที่ไม่ดีที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคแต่อาจจะมีผู้ป่วยบางส่วนในกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคที่ดีได้ และอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด เป็นต้น ซึ่งการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาเริ่มต้นที่มีข้อมูลทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลกับข้อมูลของการดำเนินโรค หลังจากนั้นจึงได้มีผู้ทำการศึกษาพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลมากมายโดยเฉพาะในชนิดของมะเร็งเต้านมที่ตัวรับสัญญาณเป็นบวกและไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองซึ่งเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคจากข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่ดี เพื่อจะประเมินโอกาสปลอดโรคและโอกาสรอดชีวิตและเลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงดังกล่าวต่ำที่จะไม่ให้การรักษาเคมีบำบัดเสริมโดยมีการทำมาเป็นลักษณะชุดตรวจเชิงพานิชย์เพื่อให้สะดวกต่อการแปลผลและการใช้งาน

ชุดตรวจ Oncotype Dx (Genomic Health) เป็นการตรวจทางพันธุศาสตร์โมเลกุลที่ประกอบด้วย การตรวจ 21 ยีนส์ โดย 16 ยีนส์เป็นยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งซึ่งเป็นกลุ่มยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัว, การลุกลาม, เซอร์ทู, รวมถึงยีนส์เกี่ยวกับเอสโตรเจนและอีก 5 ยีนส์เป็นยีนส์อ้างอิง โดยการตรวจจะใช้ชิ้นเนื้อที่เก็บในพาราฟินได้ (fixed, paraffin-embedded tissue) โดยจะตรวจ RNA และใช้การตรวจแบบปริมาณของพีซีอาร์เรียลไทม์ชนิดแท็กแมน (TagMan RT-PCR) ซึ่งได้มีการออกแบบการตรวจและนำมาคำนวณคะแนนการกลับเป็นซ้ำโดยระบบคอมพิวเตอร์ซึ่งมีสเกลคะแนนอยู่ที่ 0 ถึง 100 และได้มีการทดสอบในฐานข้อมูลผู้ป่วยจากการศึกษาแบบไปข้างหน้าของ NSABP B-14(2, 6) ซึ่งเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมน เป็นบวกและไม่มีโรคลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองจำนวน 675 รายจากประชากรทั้งหมดที่ได้รับการศึกษา 2,627 รายซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการบำบัดด้วยฮอร์โมนเสริมทั้งหมด พบว่าในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำคือมีคะแนนการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า 18 (คิดเป็นร้อยละ 51 ของผู้ป่วยที่ศึกษา) มีอัตราการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายที่ 10 ปีอยู่ที่ร้อยละ 6.8 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% 4.0-9.6) หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือมีโอกาสปลอดโรคแบบแพร่กระจายที่ 10 ปีอยู่ที่ร้อยละ 93.2 และในส่วนที่มีความเสี่ยงสูงคือมีคะแนนการกลับเป็นซ้ำมากกว่าเท่ากับ 31 (คิดเป็นร้อยละ 27 ของผู้ป่วยที่ศึกษา) มีอัตราการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายที่ 10 ปีอยู่ที่ร้อยละ 30.5 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% 23.6-37.4) โดยมีกล่าวได้ว่ามีโอกาสปลอดโรคแบบแพร่กระจายที่ 10 ปีอยู่ที่ร้อยละ 69.5 ซึ่งต่างกับกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$)

ต่อมาการศึกษาของ Soonmyung Paik และคณะ(39) ที่นำการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลชุด 21 ยีนส์ Oncotype Dx และการให้เคมีบำบัดเสริมในกลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณ เซอร์ทูเป็นลบที่ไม่มีโรคลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง มาพิจารณาประโยชน์ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มตามคะแนนความเสี่ยง โดยศึกษาข้อมูลในประชากรของ NSABP B20 ที่เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในแบบสุ่มโดยเปรียบเทียบ ระหว่างการได้ยาด้านฮอร์โมนตามอกซิเฟน (Tamoxifen) กับยาเคมีบำบัด หรือยาด้านฮอร์โมนเพียงอย่างเดียว โดยมีชิ้นเนื้อของที่นำมาศึกษาจำนวน 651 ราย เป็นกลุ่มที่ได้เคมีบำบัดคู่กับยาด้านฮอร์โมน 424 ราย และกลุ่มที่ได้ยาด้านฮอร์โมนอย่างเดียว 227 ราย พบว่าในกลุ่มที่ตรวจแล้วมีคะแนนความเสี่ยงต่ำน้อยกว่า 18 เทียบการให้เคมีบำบัดกับไม่ให้เคมีบำบัดโอกาสการปลอดโรคที่ 10 ปีไม่แตกต่างกัน (10 ปี โอกาสการปลอดโรคในกลุ่มยา

ต้านฮอว์โมนอย่างเฉียวเท่ากับร้อยละ 96.8 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับร้อยละ 93.7-99.9) เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาเคมีเท่ากับร้อยละ 95.6 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับร้อยละ 92.7-98.6) โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) แต่ถ้าในกลุ่มที่มีคะแนนความเสี่ยงสูงมากกว่า 31 พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดสามารถลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยสมบูรณ์ร้อยละ 27.6 (10 ปี โอกาสการปลอดโรคในกลุ่มยาต้านฮอว์โมนอย่างเฉียวเท่ากับร้อยละ 60.5 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับร้อยละ 46.2-74.8) เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาเคมีเท่ากับร้อยละ 88.1 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับร้อยละ 82.0-94.2) โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ)

แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาข้างต้นยังมีกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง ซึ่งกลุ่มนี้จะได้ประโยชน์จากการให้ยาเคมีบำบัดหรือไม่, มากน้อยเพียงใดนั้นยังเป็นประเด็นที่ยังไม่มีการศึกษาที่ตีพิมพ์รองรับในขณะนี้ ซึ่งยังต้องการการศึกษาแบบไปข้างหน้า TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment)(40) ในส่วนของผู้ป่วยที่มีคะแนนความเสี่ยงปานกลางจากการตรวจ 21 ยีนส์ซึ่งมีการแบ่งคะแนนความเสี่ยงใหม่เพื่อให้จำแนกผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้นกล่าวคือ คะแนนความเสี่ยงปานกลางอยู่ที่ 11-25 จากเดิมตัดที่ 18-31 คะแนน โดยการแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มแบบสุ่มเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้เคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมร่วมกับยาต้านฮอว์โมนกับกลุ่มที่ได้ยาต้านฮอว์โมนเพียงอย่างเดียวโดยวัดผลเป็นอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ซึ่งยังไม่มียารายงานผลออกมา ณ ขณะนี้ ดังนั้นในเวชปฏิบัติปัจจุบันรวมถึงไกด์ไลน์ในต่างประเทศ (NCCN st gallen) ให้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์และผู้ป่วยร่วมกันตัดสินใจ

จึงจะเห็นได้ว่าการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลนอกจากจะจำแนกการพยากรณ์โรคแล้วนั้นยังสามารถใช้เป็นเครื่องมือในการตัดสินใจรักษาเสริมทางเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่มีความเสี่ยงต่ำ นั่นคือในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดตัวรับสัญญาณฮอว์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอร์ทูเป็นลบและไม่มีโรคดุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ ข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่เราใช้อยู่ในปัจจุบันนั้นอาจจะไม่เพียงพอในการจำแนกโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม การตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลจึงมีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบัน

แต่อย่างไรก็ตามการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลก็ยังมีข้อจำกัดหลายประการดังต่อไปนี้

1. การตรวจเฉพาะพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลโดยไม่มี การนำข้อมูลทางคลินิกได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็ง อายุของผู้ป่วย การลุกลามของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลือง จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ลุกลาม ชนิดของยาต้านฮอว์โมนที่รักษา และจำนวนปีที่ได้รับยาต้านฮอว์โมน มาใช้คำนวณโอกาสการกลับเป็นซ้ำอาจจะทำให้คาดเคลื่อนในการประเมินพยากรณ์ของโรค ซึ่งมีงานวิจัยพบว่าข้อมูลทางคลินิكدังกล่าวมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะการลุกลาม ไปยังต่อมน้ำเหลืองและขนาดก้อนมะเร็งเป็นปัจจัยประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ไม่ขึ้นกับข้อมูลทางพันธุกรรม(11) ซึ่งมีการศึกษาของ Richard Buus และคณะ(41) ได้นำการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลชนิด EndoPredict มาใช้ร่วมกับข้อมูลทางคลินิก คือ การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองและขนาดของก้อนมะเร็ง พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การใช้การตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลเพียงอย่างเดียว (21 ยีนส์ Oncotype Dx recurrence score) สามารถบอกถึงการประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ละเอียดยิ่งขึ้น หรืออีกการศึกษาของ F. Cardoso และคณะ (42) โดยศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอว์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณ เซอร์ทูเป็นลบบางส่วนที่มีความแตกต่างระหว่างคะแนนทางคลินิกและพยาธิวิทยาโดยการ ใช้ Adjuvant! online version 8.0 กับการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลโดยการตรวจ 70 ยีนส์ซิกเนเจอร์ (70-gene signature, MammaPrint) พบว่าในกลุ่มที่คะแนนทางคลินิกมีความเสี่ยงสูงและคะแนน ด้านการตรวจพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลมีความเสี่ยงต่ำ การให้เคมีบำบัดในกลุ่มนี้สามารถลดโอกาส การกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 36 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าเมื่อพิจารณาในส่วนของโอกาสการรอดชีวิตโดยไม่มีโรคมะเร็งแบบแพร่กระจายหรือ โอกาสการรอดชีวิตทั้งหมดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ให้เคมีบำบัดตามคะแนนทางคลินิกที่มีความเสี่ยงสูง กับกลุ่มที่ไม่ได้รับเคมี บำบัดตามคะแนนที่มีความเสี่ยงต่ำโดยการตรวจยีนส์ก็ตาม
2. กลุ่มผู้ป่วยที่นำมาพัฒนาการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลในปัจจุบันนั้นเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีต่อมน้ำเหลืองเป็นลบเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งอาจทำให้ไม่สามารถนำเครื่องมือดังกล่าวไปใช้ในกลุ่มที่มีต่อมน้ำเหลืองเป็นบวกได้ แม้ว่าจะมีการศึกษาแบบย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง ในการใช้เครื่องมือ Oncotype Dx(43) หรือดังที่กล่าวในข้อที่ 1 ในการศึกษาของ F. Cardoso และคณะ

- (42) ที่มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคลูกกลมไปยั้งต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 3 ต่อมน ก็ตาม แต่ข้อมูลในกลุ่มนี้ยังค่อนข้างน้อย และยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมในการตัดสินใจรักษาเสริมต่อไป^(11, 44)
3. การตรวจคัดกรองข้างต้นอาจมีผลลัพธ์ที่แตกต่างกันในแต่ละเครื่องมือตรวจแม้ว่าจะเป็นการตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลลักษณะเดียวกันก็ตาม (discordance between the tools)^(45, 46)
 4. มีผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางที่ยังคงต้องอาศัยการตัดสินใจทางคลินิกโดยแพทย์และผู้ป่วยในขณะนี้ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนพอออกมารองรับประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ดังที่กล่าวไปแล้ว
 5. ค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจทางพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุลก่อนข้างสูง เช่น Oncotype Dx ค่าใช้จ่ายในการตรวจต่อครั้งต่อคนประมาณ 170,000 บาท เป็นต้น⁽³³⁾

ด้วยข้อมูลดังกล่าวทั้งหมดข้างต้น ในประเทศไทยการใช้คะแนนทางคลินิกและพยาธิวิทยา ร่วมกันในการประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม น่าจะเป็นวิธีการที่เหมาะสมในบริบทของเวชปฏิบัติทั่วไปในประเทศไทยทั้งในเรื่องข้อมูลที่เข้าถึงได้ง่าย, การตรวจที่ไม่ยุ่งยากและมีรายงานในเวชปฏิบัติอยู่แล้ว รวมถึงค่าใช้จ่ายที่ไม่แพง และนอกจากจะเป็นประโยชน์ในการเป็นเครื่องมือช่วยประเมินสำหรับอายุรแพทย์มะเร็งแล้ว ยังเป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ในสาขาอื่นๆที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเช่น ศัลยแพทย์ และแพทย์รังสีรักษา เป็นต้น รวมถึงผู้ป่วยโรคมะเร็งและญาติอีกด้วย

ซึ่งปัจจุบันยังไม่มี การนำข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่เป็นข้อมูลของคนไทยมาประกอบคะแนนเพื่อประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอร์ทูเป็นลบ แม้ว่าในต่างประเทศจะมีการนำข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยามาประกอบเป็นรูปแบบการคำนวณต่างๆดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น แต่อย่างไรก็ตามประชากรที่ศึกษานั้นเป็นชาวตะวันตกทั้งหมดทำให้การนำมาใช้ในประชากรไทยอาจจะไม่สามารถใช้ได้ดังที่ต้องการ เนื่องจากเป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่ามะเร็งเต้านมในประเทศไทยทางตะวันตก เช่น ยุโรป, อเมริกา เป็นต้น มีการดำเนินโรคที่แตกต่างกับประเทศทางเอเชีย ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากทั้งในแง่ปัจจัยทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่แตกต่างกัน เช่น อายุวินิจฉัย สัดส่วนชนิดของมะเร็ง เป็นต้น รวมถึงอาจจะเป็นจากพันธุกรรมที่แตกต่างกันอีกด้วย⁽³⁷⁾

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบชนิด retrospective cohort study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (Study Population)

ประชากรไทยผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกจากการตรวจทางพยาธิวิทยาระยะต้นของหน่วยมะเร็งวิทยา ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2559

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะต้นชนิดตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกที่ได้รับการวินิจฉัยโดยทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็งชนิด invasive ductal carcinoma และหรือ invasive lobular carcinoma เท่านั้น ที่ข้อมทางอิมมูโนวิทยาแล้วพบว่ามิตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนและหรือตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสโตรเจนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบ ที่อยู่ในระยะที่ I-III ตาม American joint Committee on Cancer staging system for breast cancer version 7 (AJCC7)
2. ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดมะเร็งเต้านมและหรือต่อมน้ำเหลืองออกได้หมดจากการยืนยันทางพยาธิวิทยา (R0 resection) โดยการผ่าตัดดังต่อไปนี้ ได้แก่ การผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าและหรือเสริมเต้านม (simple mastectomy with/with out skin sparing with/without reconstruction), การตัดเฉพาะก้อน (breast conserving surgery) โดยจะตรวจต่อมน้ำเหลืองกลุ่มแรก (sentinel lymph node) และหรือเลาะต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด (axillary lymph node dissection)

3. ผู้ป่วยต้องได้รับยาต้านฮอร์โมนหลังจากการผ่าตัด
4. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี
5. ผู้ป่วยได้รับการฉายแสงหลังการผ่าตัดตามเกณฑ์การรักษามาตรฐาน
6. ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจติดตามตามแพทย์นัดสม่ำเสมอ และทำการตรวจแมมโมแกรมอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ทุกปีหรือตามที่แนะนำจากผลการตรวจ

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เป็น inflammatory breast cancer
2. ผู้ป่วยที่ตรวจชิ้นเนื้อแล้วมีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกโดยวิธีอิมมูโนวิทยาหรือการตรวจ In situ hybridization (ISH) ตามเกณฑ์ที่กำหนดแล้ว
3. ผู้ป่วยที่ไม่มีผลชิ้นเนื้อและหรือผลการย้อมทางอิมมูโนวิทยาและไม่สามารถตามชิ้นเนื้อมาตรวจใหม่ได้หรือชิ้นเนื้อดังกล่าวมีอายุมากกว่า 5 ปีนับจากการวินิจฉัย

ตัวชี้วัดการศึกษาวิจัย (Research Outcome)

- **ตัวชี้วัดปฐมภูมิ** การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยหมายถึง การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในข้างเดียวกันกับที่วินิจฉัยและบริเวณใกล้เคียง (locoregional recurrence), การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นๆ (distant recurrence)
- **ตัวชี้วัดทุติยภูมิ**
 - โอกาสปลอดโรค (recurrence free survival) ตามเกณฑ์ STEEP(47) คือ การปลอดจากการกลับเป็นซ้ำจากมะเร็งเต้านมข้างเดียวกันกับที่วินิจฉัยและบริเวณใกล้เคียง (locoregional recurrence), การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นๆ (distant recurrence), การเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมหรือการเสียชีวิตจากมะเร็งอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งเต้านมโดยไม่รวมมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ใช่เมลาโนมา (non melanoma skin cancer)
 - โอกาสรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival) คือการรอดจากการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

3.3 ขนาดตัวอย่าง

คำนวณจำนวนตัวอย่างผู้ป่วยโดยใช้สูตรสำหรับ Logistic regression (Peduzzi et al. (1996))(48) ดังนี้

$$N = 10 * k / p$$

N = จำนวนประชากรที่ต้องการศึกษา

k = จำนวนปัจจัยที่นำมาใช้พยากรณ์การกลับเป็นซ้ำ คือ ปัจจัยที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์อย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติกับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ได้แก่ อายุผู้ป่วย, ระดับก่อนมะเร็ง, ระยะก่อนมะเร็ง, ระยะการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง, การลุกลามยังเส้นนำ้เหลืองและหลอดเลือด, ร้อยละของตัวรับสัญญาณฮอร์โมน เอสโตรเจน, ร้อยละของตัวรับสัญญาณฮอร์โมน โปรเจสโตรเจน, ร้อยละค่าการแบ่งตัวเคไอ67

p = อุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับฮอร์โมนบวกเซอร์ทูเป็นลบที่ 10 ปี คือ 0.20(2, 5, 38)

ดังนั้นขนาดตัวอย่างประชากร 400 คน โดยจะต้องมีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมใน 10 ปี จำนวนอย่างน้อย 80 ราย (48)

ในการศึกษานี้มีการทดสอบสมการประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเซอร์ทูเป็นลบแบบนาร์รองโดยประชากรที่อยู่ในกลุ่มทดสอบเป็นประชากรที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิดที่กล่าวข้างต้นในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แต่ไม่ได้เข้ารับการรักษานในหน่วยมะเร็งวิทยา โดยมีการคำนวณขนาดประชากรดังต่อไปนี้

$$n_D = \frac{[z_\alpha \sqrt{0.0792 \times (1 + 1/\kappa)} + z_\beta \sqrt{V(\hat{\theta})}]^2}{(\theta - 0.5)^2}$$

$$V(\hat{\theta}) = (0.0099 \times e^{-A^2/2}) \times ([5A^2 + 8] + [A^2 + 8]/\kappa)$$

$A = \Phi^{-1}(\theta) \times 1.414$, Φ^{-1} = the inverse of the cumulative normal distribution function

กำหนดค่า $\alpha = 0.05$

$$\beta = 0.20$$

k = 4:1 (Allocation proportion)

โดยประมาณค่า AUC ของสมการเท่ากับ 0.75

จำนวนจำนวนกลุ่มทดสอบได้ 50 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม 10 ราย

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมจากเวชระเบียนของหน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเลือกผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนลบที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559
2. ติดต่อภาควิชาพยาธิวิทยา ขอใช้ชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมที่เก็บไว้ในพาราฟินบล็อก (formalin-fixed paraffin-embedded) ของผู้ป่วยทุกรายที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย
3. สุ่มตรวจชิ้นเนื้อในช่วงปีพ.ศ. 2554-2559 จำนวน 30 ชิ้น รีวิวโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญใหม่อีกครั้ง เพื่อนำไปเปรียบเทียบกับผลรายงานเดิม เป็นการตรวจสอบมาตรฐานของข้อมูลทางพยาธิวิทยา และถ้าชิ้นเนื้อที่สีย้อมมีปัญหาไม่สามารถอ่านผลใหม่ได้จะทำการย้อมอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมน, เซอร์ทู, และเคอ-67 ตามขั้นตอนที่ได้กล่าวไปข้างต้นในหัวข้อที่ 10 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย และอ่านผลใหม่อีกครั้ง
4. การบันทึกข้อมูล (รายละเอียดใน Data collection sheet ในภาคผนวก)
 1. บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติการเจริญพันธุ์ ประวัติประจำเดือน ประวัติการให้มนูตร ประวัติมะเร็งอื่นที่อาจจะเกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งมดลูก เป็นต้น ประวัติมะเร็งในครอบครัว น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการใช้ฮอร์โมนเสริมหรือยาคุมกำเนิด ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย (Performance status ตาม ECOG performance status) (ตารางที่ 2)
 2. บันทึกข้อมูลทางคลินิกของมะเร็งเต้านม ได้แก่ ตำแหน่งก้อน ต่อมน้ำเหลือง อาการที่นำมาตรวจ วันที่วินิจฉัยมะเร็งเต้านม (โดยนับวันที่มีระบุในผลชิ้นเนื้อ)

3. บันทึกข้อมูลทางพยาธิวิทยา ได้แก่ ชนิดของมะเร็ง เกรด ขนาด จำนวนต่อมน้ำเหลือง ลักษณะที่ลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองและหรือหลอดเลือด โดยรอบ ผลการย้อมตัวรับสัญญาณฮอร์โมน เอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจน การย้อมเฮอรัฑู และการย้อมเคไอ67
4. บันทึกข้อมูลการรักษา ได้แก่ การผ่าตัด ประเภทการผ่าตัดและการเลาะต่อมน้ำเหลือง การได้รับการฉายแสงหลังผ่าตัด การได้ยาต้านฮอร์โมนหลังผ่าตัด ชนิดของยา และระยะเวลาที่ได้รับยา
5. บันทึกข้อมูลการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ได้แก่ ตำแหน่งที่กลับเป็นซ้ำการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในข้างเดียวกันกับที่วินิจฉัยและบริเวณใกล้เคียง (locoregional recurrence), การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นๆ (distant recurrence), การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอีกข้างหนึ่ง (contralateral second primary invasive cancer) การวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำ (อาการทางคลินิกและหรือตรวจยืนยันชิ้นเนื้อ โดยพยาธิวิทยา) การเสียชีวิตและสาเหตุการเสียชีวิต

3.5 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิกทั้งหมดของผู้ป่วยตามเวชระเบียนของหน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมระยะต้นชนิดตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย หลังจากนั้นเก็บรวบรวมข้อมูลผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจากภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ดำเนินการวิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูล

3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ดังนั้นอาจมีปัจจัยกวนที่เข้ามาเกี่ยวข้องในการรักษาโดยไม่สามารถควบคุมได้ เช่น การตรวจติดตามหลังจากรักษาแล้ว ไม่ได้เหมือนกันในทุกคนเนื่องจากขึ้นกับแพทย์ที่รักษาเพราะไม่ได้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่จะแบบแผนการตรวจติดตามชัดเจน อาจทำให้การมาตรวจเจอว่ามีกรกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอาจไม่เท่ากันในแต่ละคน เป็นต้น แต่อย่างไรก็

ตามเนื่องจากผู้ป่วยทั้งหมดรักษาและตรวจติดตามที่หน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังนั้น
มาตรฐานการตรวจติดตามจึงไม่ได้แตกต่างกันมากระหว่างแพทย์แต่ละบุคคล

2. ข้อจำกัดในการแปลผลเนื่องจากการศึกษานี้ทำในโรงพยาบาลเดียว ไม่ได้มีการสุ่มประชากรจากทั่วประเทศดังนั้นการนำไปใช้ในประชากรโดยรวมอาจจะต้องระวังในการแปลผล เนื่องจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็น โรงเรียนแพทย์ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมอาจจะแตกต่างไปจากประชากรส่วนใหญ่ของประเทศและอาจจะต่างไปจากโรงพยาบาลชุมชน เป็นต้น ดังนั้นการจะนำสมการไปใช้จึงอาจต้องมีการทดสอบในกลุ่มประชากรนั้นๆก่อนจะนำไปใช้จริงในเวชปฏิบัติ

3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็น ตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

ปัจจัยทางคลินิกและพยาธิวิทยาทั้ง 8 ปัจจัยที่กำหนด วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยการใช้ univariable logistic regression model และ นำปัจจัยดังกล่าวข้างต้นมาวิเคราะห์ multivariable logistic regression model โดยทำการคัดเลือกปัจจัยที่ไม่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติออก (โดยเป็นกำหนดให้คือปัจจัยที่ทำให้ P value > 0.1 ใน log likelihood) โดยวิธี stepwise backward elimination และนำเฉพาะปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตรวจสอบโดย multivariable logistic regression model อีกครั้ง

ซึ่งนำปัจจัยสุดท้ายทั้งหมดมาคูณกับค่าสัมประสิทธิ์เบต้า (B coefficient) และประกอบเป็นสมการ โดยร่วมกับค่าคงที่ จะได้เป็นค่า log odds ของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยเมื่อแปลงเป็นการทำนายโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่ 10 ปีจะได้ค่าเท่ากับ $\text{odd}/(1+\text{odd})$

เมื่อได้สมการทำนายโอกาสกลับเป็นซ้ำที่ 10 ปีแล้ว นำสมการดังกล่าวมาทดสอบความสามารถของสมการดังกล่าวภายใน โดยการทดสอบความสามารถในการจำแนกผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคกลับเป็นซ้ำโดยใช้ C statistic ซึ่งค่าพื้นที่ใต้กราฟที่น้อยกว่า 0.5 ถือว่าไม่มีความสามารถในการจำแนกแต่ถ้าค่าพื้นที่ใต้กราฟที่เท่ากับ 1.00 ถือว่ามีความสามารถจำแนกได้สมบูรณ์ และทดสอบความแม่นยำ (calibration slope) ในการทำนายโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่ 10 ปี โดยการใช้การวิเคราะห์แบบ Hosmer-Lemeshow นอกจากนี้ทางผู้วิจัยได้ทำการปรับค่าการทดสอบภายในโดยวิธีการทำ bootstrapping ครั้งละ 200 รายทั้งหมด 200 ครั้งจากประชากรที่ต้องการศึกษาและนำค่าดังกล่าวมาปรับเปลี่ยนค่าสัมประสิทธิ์รวมถึงในสมการเพื่อให้มีความถูกต้องที่สุด

ในกลุ่มทดสอบทางผู้วิจัยได้ทำการทดสอบความสามารถในการจำแนกการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยใช้ C statistic

ข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical variables) เช่น สถานภาพทางกาย, สถานะภาพประจำเดือน, ระยะของก้อนมะเร็ง, ระยะการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น แสดงข้อมูลที่ได้เป็นจำนวนนับและร้อยละ

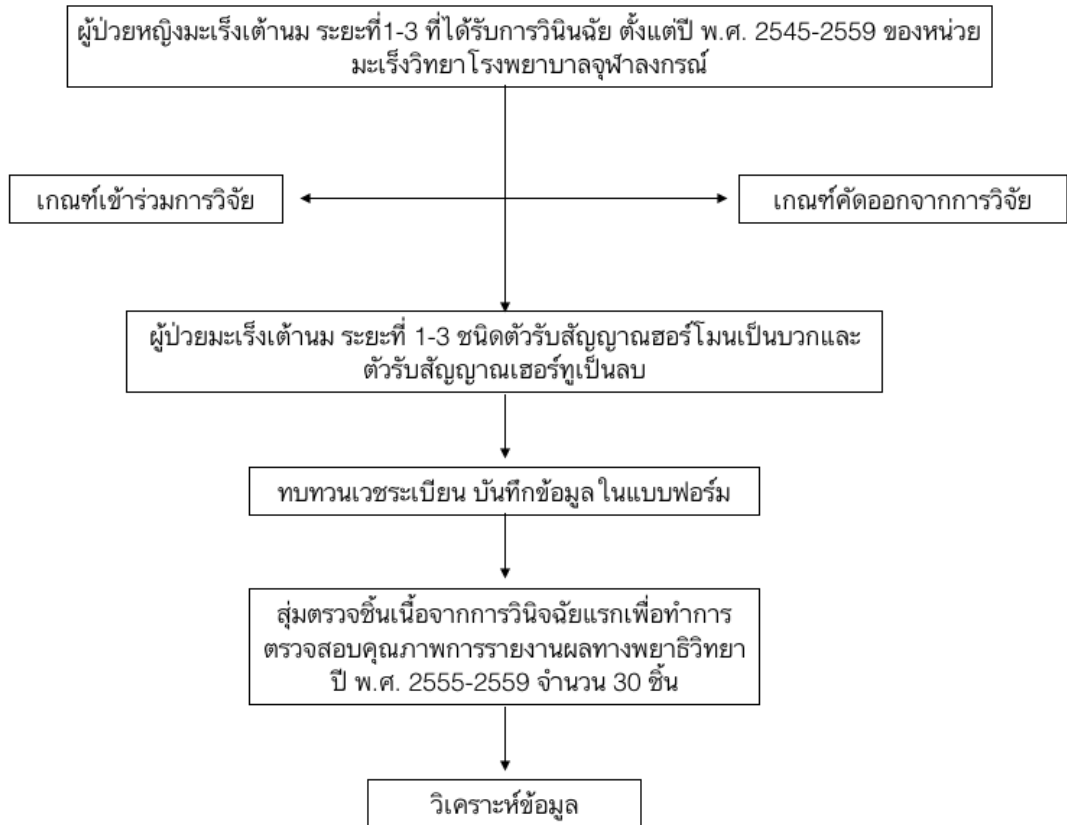
ข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous variables) เช่น อายุ, ดัชนีมวลกาย, ร้อยละของการตัดสินใจของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นต้น แสดงข้อมูลที่ได้เป็นค่ามัธยฐานและ ค่าพิสัยมัธยฐาน (interquartile range)

การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้เคมีบำบัดกับกลุ่มที่ไม่ได้เคมีบำบัด, หรือกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมและกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมใช้การวิเคราะห์แบบ Chi-square test ในกรณีที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ และใช้การวิเคราะห์แบบ Wilcoxon rank-sum test ในกรณีที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ

ในส่วนของการวิเคราะห์โอกาสปลอดโรคและโอกาสการรอดชีวิตทั้งหมดใช้การวิเคราะห์แบบ Two-sided log-rank test, การวิเคราะห์ค่า Hazard ratios และช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval) ใช้ Cox proportional-hazards model และกราฟของโอกาสปลอดโรคและการรอดชีวิตทั้งหมดแสดงโดยวิธี Kaplan-Meier method

โดยการคำนวณทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม STATA version 14.0

รูปภาพที่ 2 แสดงแนวทางการศึกษาวิจัย



บทที่ 4

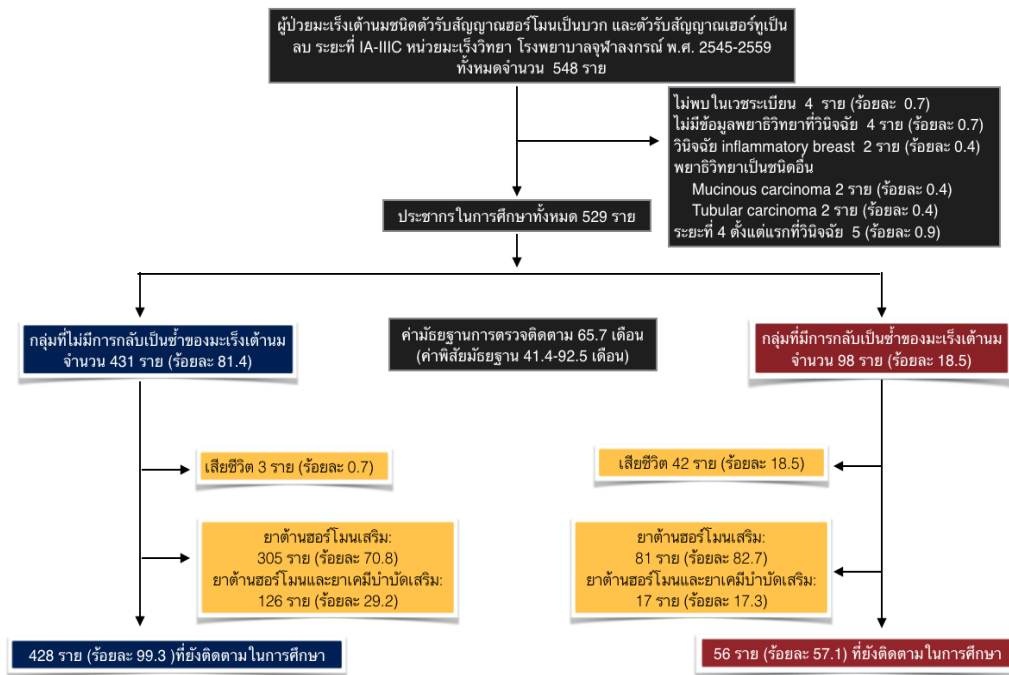
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2545 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2559 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะต้น (ระยะที่ I-III) ที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและฮอร์โมนเป็นลบ ที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมศึกษา จำนวนทั้งหมด 529 ราย โดยผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมจำนวน 98 ราย และผู้ป่วยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมจำนวน 431 ราย ในผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดด้วยยาต้านฮอร์โมนร่วมกับเคมีบำบัดจำนวน 17 รายและได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนเพียงอย่างเดียวจำนวน 81 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.3 และ 82.7 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนร่วมกับเคมีบำบัดจำนวน 126 รายและได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนเพียงอย่างเดียวจำนวน 305 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.2 และ 70.8 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเสียชีวิต 42 คน (ร้อยละ 42.8), ส่วนในกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเสียชีวิต 3 ราย (ร้อยละ 0.7) ณ เวลาที่เก็บข้อมูลการศึกษา (รูปภาพที่

3)

รูปภาพที่ 3 แสดงประชากรในการศึกษา



4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัทเป็นลบระยะต้นที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดทั้งหมด 529 ราย โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 50.3 ปี ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน 0 ถึง 1 (ร้อยละ 99.1), และประมาณเกือบครึ่งของประชากรทั้งหมดเป็นวัยหมดประจำเดือน (ร้อยละ 46) เมื่อติดตามผู้ป่วยทั้งหมดโดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตาม เท่ากับ 65.7 (ค่าพิสัยมัธยฐาน 41.41-92.5) เดือน พบว่ามีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านม 98 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.5 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมภายใน 10 ปี พบว่าอายุเฉลี่ย, ดัชนีมวลกาย (BMI), วัยหมดประจำเดือนของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน โดยกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมมีค่ามัธยฐานของอายุเฉลี่ย 50.5 (ค่าพิสัยมัธยฐาน 44.2-59.5) ปี เทียบกับกลุ่มที่ไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม 50.1 (ค่าพิสัยมัธยฐาน 43.7-60.1) ปี, ดัชนีมวลกาย 25.0 (24.3-25.9) กิโลกรัม/เมตร² ในกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำเทียบกับ 24.0 (23.5-24.5) กิโลกรัม/เมตร² ในอีกกลุ่ม และวัยหมดประจำเดือนร้อยละ 42.9 ในกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำเทียบกับร้อยละ 47.3 ในกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำ

ผู้ป่วยในกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมพบว่ามีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันส่วนใหญ่อยู่ที่ 1 ร้อยละ 70.4 ซึ่งแตกต่างกับในกลุ่มที่ไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันส่วนใหญ่อยู่ที่ 0 คิดเป็นร้อยละ 54.5 และมีผู้ป่วยในกลุ่มนี้ 5 ราย (ร้อยละ 1.2) ที่มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันเท่ากับ 2

ระยะของมะเร็งเต้านมแตกต่างกันในสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ไม่มีกรกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมมีระยะของมะเร็งเต้านมที่น้อยกว่า โดยพบระยะ IA เท่ากับร้อยละ 31.3 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมมีเพียงร้อยละ 14.8 แต่กลับมีผู้ป่วยในระยะ IIC อยู่ร้อยละ 11.6 เมื่อเทียบกับในกลุ่มไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมมีเพียงร้อยละ 2.3 เท่านั้น แต่อย่างไรก็ตามประชากรส่วนใหญ่ของทั้งสองกลุ่มอยู่ในระยะ IIA คือคิดเป็นร้อยละ 36.7 ในกลุ่มที่ไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมและร้อยละ 28.4 ในกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ซึ่งระยะของมะเร็งเต้านมดังกล่าวสอดคล้องกับการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองพบว่าในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองระดับที่มากกว่าในกลุ่มที่ไม่กลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบระดับสามของการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (N3) ร้อยละ 12.6 เมื่อเทียบกับร้อยละ 2.4 ตามลำดับ

ในส่วนของคุณสมบัติพื้นฐานทางพยาธิวิทยา พบว่าทั้งสองกลุ่มมีชนิดมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยาที่ไม่แตกต่างกัน คือ โดยประชากรส่วนใหญ่เป็น invasive ductal carcinoma ร้อยละ 94.9 และร้อยละ 91.9 ในกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำของโรคและกลุ่มที่ไม่กลับเป็นซ้ำของโรคตามลำดับ, แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมมีระดับของพยาธิวิทยา, ขนาดก้อนมะเร็ง, การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองและหลอดเลือด, ค่าตัวรับสัญญาณฮอร์โมนชนิดเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจน, และรวมถึงค่าการแบ่งตัวของมะเร็ง (Ki-67) แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมจะมีค่าระดับของพยาธิวิทยาที่มากกว่าโดยระดับที่ 3 เท่ากับร้อยละ 26 เมื่อเทียบกับร้อยละ 15.2 ในกลุ่มที่ไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม, ในส่วนของขนาดก้อนมะเร็ง พบขนาดใหญ่กว่าในกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำเมื่อเทียบกับอีกกลุ่มหนึ่งคือ ขนาด 3.0 เซนติเมตร เทียบกับ 2.4 เซนติเมตร ตามลำดับ และการลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือดรวมถึงค่าการแบ่งตัวของมะเร็งก็มากกว่าในกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมดังแสดงใน

ตารางที่ 3 คำนวณร้อยละการติดเชื้อของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนมากกว่าในกลุ่มที่ไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 80 และร้อยละ 40 ตามลำดับ) เทียบกับกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 72.5 และร้อยละ 20 ตามลำดับ), เมื่อพิจารณาในแง่ของสัดส่วนการติดเชื้อตัวรับสัญญาณฮอร์โมนพบว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมมีการติดเชื้ออิมมูโนวิทยาทั้งตัวรับสัญญาณทั้งสองชนิดมากกว่ากลุ่มที่มีโรคลกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ 86.7 เทียบกับร้อยละ 66.3) แต่ในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมมีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฉพาะตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมคือ ร้อยละ 27.6 เทียบกับร้อยละ 15.6 ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์เฉพาะร้อยละการติดเชื้อของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนที่มากกว่า 50 มีอัตราส่วนของผู้ป่วยไม่ต่างกันในทั้งสองกลุ่ม คือ ร้อยละ 78.2 ในกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมและ ร้อยละ 73.4 ในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม



ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยเปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	กลุ่มไม่กลับเป็นซ้ำของ มะเร็งเต้านม จำนวน = 431 ราย	กลุ่มกลับเป็นซ้ำของ มะเร็งเต้านม จำนวน = 98 ราย	P value
อายุค่ามัธยฐาน, ปี (ค่าระหว่างพิสัยมัธยฐาน)	50.1 (43.7 -60.1)	50.5 (44.2-59.4)	0.84
ดัชนีมวลกาย กก./ม. ² (ค่าความเชื่อมั่น ร้อยละ)	24.0 (23.5-24.5)	25.0 (24.3-25.9)	0.07
สถานภาพประจำเดือน(หมดประจำเดือน), ร้อย ละ	47.3	42.9	0.64
ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน, ร้อยละ			
- 0	54.5	29.6	<0.01
- 1	44.3	70.4	
- 2	1.2	0	
อาการนำ*, ร้อยละ			
- ก่อนที่เต้านม	90.0	100	0.01
- สารคัดหลั่งทางเต้านม	2.3	8.2	0.01
- เจ็บเต้านม	4.2	3.1	0.58
- คั่งรังสีผิวหนังบริเวณเต้านม	0.5	2.0	0.11
- ตรวจเจอโดยการทำเอกซเรย์หรืออัลตรา ซาวนด์	7.7	3.1	0.09
ระยะของมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา, ร้อยละ			
- IA	31.3	14.8	<0.01
- IB	0.2	0.0	
- IIA	36.7	28.4	
- IIB	17.9	20.0	
- IIIA	10.4	18.9	
- IIIB	1.2	6.3	
- IIIC	2.3	11.6	
ระยะของมะเร็งเต้านมทางคลินิก**, จำนวน (ร้อยละ)	N=48	N=33	
- 1	0 (0.00)	1 (3.03)	0.08
- 2	31 (64.58)	14 (42.42)	
- 3	17 (35.42)	18 (54.5)	
ระดับการลุกลามต่อมน้ำเหลือง, ร้อยละ		40.0	
- ระดับที่ 0 (N0)	62.7	29.5	<0.01
- ระดับที่ 1 (N1, 1-3 ต่อมน้ำเหลือง)	25.6	17.9	
- ระดับที่ 2 (N2, 4-9 ต่อมน้ำเหลือง)	9.3	12.6	
- ระดับที่ 3 (N3)	2.4		

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)	กลุ่มไม่กลับเป็นซ้ำของมะเร็ง	กลุ่มกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง	P value
	เต้านม จำนวน = 431 ราย	เต้านม จำนวน = 98 ราย	
ชนิดมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา, ร้อยละ			
- Invasive ductal carcinoma	91.9	94.9	0.30
- Invasive lobular carcinoma	2.6	3.1	0.71
- Mixed histology	5.5	2.0	0.15
ระดับของพยาธิวิทยา, ร้อยละ			
- ระดับที่ 1	17.8	11.5	0.02
- ระดับที่ 2	67.0	62.5	
- ระดับที่ 3	15.2	26.0	
ขนาดก้อนมะเร็ง, ซม. (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	2.4 (1.7-3.3)	3.0 (1.5-4.8)	<0.01
การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด (LVI), ร้อยละ	25.6	61.5	<0.01
ค่ามัธยฐานของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน, ร้อยละ (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	80 (60-90)	72.5 (50-90)	<0.01
ค่ามัธยฐานของตัวรับสัญญาณโปรเจสโตรเจน, ร้อยละ (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	40 (10-80)	20.0 (0-70)	<0.01
ค่ามัธยฐานของ Ki 67, ร้อยละ (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	20 (10-40)	40 (25-50)	<0.01
ค่าตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโดยการคิดสี่ข้อมุมโนวิทยา, ร้อยละ			
0	0.7	4.1	0.016
1	65.0	72.2	
2	32.4	21.7	
3**	1.9	2.0	
ตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนและ โปรเจสโตรเจน, ร้อยละ			
- ตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนและ โปรเจสโตรเจนเป็นบวก	86.4	66.3	<0.01
- ตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนเป็นบวก, โปรเจสโตรเจนเป็นลบ	15.6	27.6	<0.01
- ตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนเป็นลบ, โปรเจสโตรเจนเป็นบวก	2.7	5.1	0.24
ร้อยละตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน, ร้อยละ			
- น้อยกว่าร้อยละ 10	8.6	10.4	0.67
- ร้อยละ 10-50	13.2	15.6	
- มากกว่าร้อยละ 50	78.2	73.4	
ได้รับเคมีบำบัด, ร้อยละ	70.8	82.7	0.02
ได้รับเคมีบำบัดก่อนให้การรักษาผ่าตัด, ร้อยละ	11.2	35.1	<0.01

ค่าตัวรับสัญญาณฮอร์โมน โดยการคิดสี่ข้อมุมุมุ โนวินทยาพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าการคิดสี่ข้อมุมุมุที่ 0 ถึง 1 เป็นส่วนใหญ่คือ ร้อยละ 76.3 ในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม และร้อยละ 65.7 ในกลุ่มที่ไม่มี การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม มีผู้ป่วย 160 ราย (กลุ่มที่ไม่มีมีการกลับเป็นซ้ำ 139 รายคิดเป็นร้อยละ 32.1 และกลุ่มที่ มีการกลับเป็นซ้ำ 21 รายคิดเป็นร้อยละ 21.7) ที่มีการตรวจค่าตัวรับสัญญาณฮอร์โมน โดยการข้อมุมุมุ โนวินทยา เท่ากับ 2 โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีเพียง 97 ราย ที่ได้รับการตรวจยืนยัน โดยวิธี In situ hybridization และผลเป็นลบ ทั้งหมด แต่ยังมีคนไข้ 63 รายที่มีค่าตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเท่ากับ 2 แต่ไม่ได้รับการยืนยัน โดยการตรวจ In situ hybridization โดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มีมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม 55 ราย (ร้อยละ 12.8) และในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม 8 ราย (ร้อยละ 8.2), ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าการคิดสี่ข้อมุมุมุ โนวินทยาเท่ากับ 3 แต่เมื่อทำการตรวจยืนยัน โดย In situ hybridization พบว่ามีค่าเป็นลบมีทั้งหมด 10 ราย โดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มีมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม 8 ราย (ร้อยละ 1.9) และกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง เต้านม 2 ราย (ร้อยละ 2.1)

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับยาเคมีบำบัด โดยคิดเป็นร้อยละ 70.8 ในกลุ่มที่ไม่มี การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมน้อยกว่าร้อยละ 82.7 ในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ และเมื่อจำแนกในกลุ่มที่เป็นเคมีบำบัดที่ให้การผ่าตัด พบว่าในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง เต้านมได้รับเคมีบำบัดที่ให้การผ่าตัดมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ โดยคิดเป็นร้อยละ 35.1 เทียบกับ ร้อยละ 11.2 ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบประชากรศึกษา (529 ราย) กับประชากรกลุ่มทดสอบ (53 ราย) พบว่ามีลักษณะที่ คล้ายคลึงกัน (ตารางที่ 4) โดยผู้ป่วยในกลุ่มทดสอบมีอายุเฉลี่ยสูงกว่าเล็กน้อย (54.9 ปีในกลุ่มทดสอบ เปรียบเทียบกับ 50.3 ปีในกลุ่มศึกษา), มีผู้ป่วยที่เป็นวัยหมดประจำเดือนมากกว่า (ร้อยละ 64.2 ในกลุ่มทดสอบ เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 46.5 ในกลุ่มศึกษา), ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่มมีความสามารถในการใช้ ชีวิตประจำวันอยู่ที่ 0 และ 1 โดยกลุ่มทดสอบมีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันในระดับ 1 เป็นส่วนใหญ่ และมีก้อนที่เต้านมเป็นอาการแสดงนำส่วนใหญ่ ส่วนในแง่ของระยะของมะเร็งเต้านมที่วินิจฉัย I-III มีเป็น อัตราส่วนที่ใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่ม รวมถึงสัดส่วนการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้วย กล่าวคือ ผู้ป่วยส่วน

ใหญ่ในทั้งสองกลุ่มอยู่ในระยะที่ II และ มีลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า 4 (N0-N1), เมื่อเปรียบเทียบในแง่ของพยาธิวิทยาพบว่าทั้งสองกลุ่มมีลักษณะใกล้เคียงกัน โดยมีชนิดของมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยาส่วนใหญ่เป็น Invasive ductal carcinoma และระดับของพยาธิวิทยาอยู่ที่ระดับ 2 และมีค่าการติดสีและรูปแบบการติดสีของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนและหรือ โปรเจนโตรเจนใกล้เคียงกัน แม้ว่าในทั้งสองกลุ่มจะมีผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดมากกว่าครึ่ง กล่าวคือ ร้อยละ 72.9 ในกลุ่มศึกษาและร้อยละ 66.0 ในกลุ่มทดสอบ แต่ในกลุ่มศึกษามีผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดมากกว่าในกลุ่มทดสอบอย่างชัดเจน (ร้อยละ 15.7 ในกลุ่มศึกษา และ ร้อยละ 1.9 ในกลุ่มทดสอบ)



ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยเปรียบเทียบกลุ่มประชากรศึกษากับกลุ่มประชากรทดสอบ

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	กลุ่มประชากรศึกษา จำนวน 529 ราย	กลุ่มประชากรทดสอบ จำนวน 53 ราย
อายุ ค่ามัธยฐาน, ปี (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	50.3 (44.0-59.6)	54.9 (46.3-62.2)
ดัชนีมวลกาย kg/m ² (95% CI)	23.4 (21.1-26.4)	25.9 (24.9-27.3)
วัยหมดประจำเดือน	46.5	64.2
ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน, ร้อยละ	49.9	15.1
- 0	49.2	84.9
- 1	1	0
อาการนำ*, ร้อยละ		
- ก่อนที่เต้านม	91.9	90.6
- สารคัดหลั่งทางเต้านม	3.4	1.9
- เจ็บเต้านม	3.9	3.8
- ดึงรั้งผิวหนังบริเวณเต้านม	0.8	0
- ตรวจเจอโดยการทำเอกซเรย์หรืออัลตราซาวด์เต้านม	6.8	7.6
ระยะของมะเร็งเต้านม, ร้อยละ		
- ระยะที่ 1	28.0	26.4
- ระยะที่ 2	53.8	49.1
- ระยะที่ 3	18.2	24.5
ระดับการลุกลามต่อมน้ำเหลือง, ร้อยละ		
- ระดับที่ 0 (N0)	38.7	34.0
- ระดับที่ 1 (N1, 1-3 ต่อมน้ำเหลือง)	51.5	64.1
- ระดับที่ 2 (N2, 4-9 ต่อมน้ำเหลือง)	7.7	1.9
- ระดับที่ 3 (N3)	2.1	0.0

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)	กลุ่มประชากรศึกษา จำนวน 529 ราย	กลุ่มประชากรทดสอบ จำนวน 53 ราย
ชนิดมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา, ร้อยละ		
- Invasive ductal carcinoma	92.4	81.1
- Invasive lobular carcinoma	2.7	18.9
- Mixed histology	4.9	0
การจัดระดับของพยาธิวิทยา, ร้อยละ		
- ระดับที่ 1	16.6	18.9
- ระดับที่ 2	66.2	66.0
- ระดับที่ 3	17.2	15.1
ขนาดก้อนมะเร็ง, ซม. (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	2.5 (1.8-3.5)	2.5 (1.5-3.5)
การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด (LVI), ร้อยละ	32.1	34.0
ค่ามัธยฐานของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน, ร้อยละ (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	80 (60-90)	80 (75-90)
ค่ามัธยฐานของตัวรับสัญญาณโปรเจสโตรเจน, ร้อยละ (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	30 (10-80)	40 (10-70)
ตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนเป็นบวก, ร้อยละ	78.8	79.3
ตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนเป็นบวกและโปรเจสโตรเจนเป็นลบ, ร้อยละ	17.7	18.9
ตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนเป็นลบและโปรเจสโตรเจนเป็นบวก, ร้อยละ	3.2	1.9
ค่ามัธยฐานของ Ki 67, ร้อยละ (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	25 (10-40)	20 (10-40)
ได้รับเคมีบำบัด, ร้อยละ	72.9	66.0
ได้รับเคมีบำบัดก่อนให้การผ่าตัด, ร้อยละ	15.7	1.9

ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยการวิเคราะห์แบบ univariable logistic regression

ปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม	Odd ratio	95% CI	P value
อายุ	0.99	0.97-1.01	0.72
ดัชนีมวลกาย	1.05	0.99-1.10	0.08
สถานภาพหมดประจำเดือน	1.19	0.77-1.87	0.42
ระยะของมะเร็งเต้านมทางคลินิก			
- 1	1		
- 2	0.27	0.02-3.14	0.29
- 3	0.56	0.05-6.66	0.64
ระยะมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา			
- 1	1		
- 2	2.00	1.04-3.84	0.037
- 3	5.97	2.95-12.09	<0.01
ระดับของพยาธิวิทยา			
- 1	1		
- 2	1.45	0.73-2.99	0.29
- 3	2.66	1.22-5.83	0.01
ขนาดก้อนมะเร็ง (เซนติเมตร)	1.35	1.19-1.53	<0.01
ระดับของขนาดก้อนมะเร็ง			
- T1	1		
- T2	2.06	1.19-3.55	0.01
- T3	5.14	2.35-11.26	<0.01
- T4	10.29	2.88-36.62	<0.01
ระดับการลุกลามต่อมน้ำเหลือง			
- N0	1		
- N1	1.80	1.05-3.08	0.03
- N2	3.01	1.55-5.82	<0.01
- N3	8.49	3.44-21.01	<0.01
การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด	4.64	2.91-7.38	<0.01
ร้อยละของการติดสีย้อมทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน	0.99	0.98-0.99	0.03
ร้อยละของการติดสีย้อมทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนโปรเจสโตรเจน	0.99	0.98-0.99	0.02
ร้อยละของการติดสีย้อมทางอิมมูโนวิทยาของค่าการแบ่งตัวเค167	1.03	1.02-1.04	<0.01
เคมีบำบัด	1.97	1.12-3.45	0.02

4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยการทำ univariable logistic regression ได้แก่ ระยะมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา, ระดับการลุกลามต่อมน้ำเหลือง, ระดับของพยาธิวิทยา, ขนาดก้อนมะเร็ง (เซนติเมตร), ระดับของขนาดก้อนมะเร็ง, การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด, ร้อยละของการติดสีย้อมทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจน, ค่าการแบ่งตัวของมะเร็ง (Ki-67) และการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (ตารางที่ 5)

เมื่อนำปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมดังกล่าวมาทำ multivariable logistic regression โดยส่วนของระยะมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา ระดับการลุกลามต่อมน้ำเหลือง และระยะของก้อนมะเร็งที่มีอาจจะมีส่วนเกี่ยวเนื่องกัน (Collinearity) ได้เลือกมาเฉพาะระยะมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยาซึ่งน่าจะเป็นตัวแทนในแง่ระยะของก้อนมะเร็งและการลุกลามต่อมน้ำเหลืองได้ พบว่า การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด, ระยะของมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา, การติดสีของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน และค่าการแบ่งตัวของมะเร็งที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 6 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยการวิเคราะห์แบบ multivariable logistic regression

ปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม	Adjusted Odd ratio	95% CI	P value
ดัชนีมวลกาย	1.05	0.99-1.10	0.14
ระยะมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา			
- 1	1		
- 2	1.39	0.56-4.43	0.48
- 3	2.49	0.87-7.15	0.09
ระดับของพยาธิวิทยา			
- 1	1		
- 2	0.57	0.22-1.53	0.27
- 3	0.55	0.17-1.83	0.33
ระดับของขนาดก้อนมะเร็ง			
- T1	1		
- T2	1.22	0.57-2.61	0.61
- T3	2.10	0.67-6.59	0.20
- T4	5.65	1.05-30.36	0.04
ระดับการลุกลามต่อมน้ำเหลือง			
- N0	1		
- N1	1.36	0.79-3.64	0.17
- N2	1.31	0.73-5.01	0.19
- N3	0.86	0.42-9.57	0.38
การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด	3.14	1.65-5.96	<0.01
ร้อยละของการติดเชื้อทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน	0.99	0.98-1.00	0.21
ร้อยละของการติดเชื้อทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณโปรเจสโตรเจน	0.99	0.99-1.00	0.34
ร้อยละของการติดเชื้อทางอิมมูโนวิทยาของค่าการแบ่งตัวเคไอ67	1.02	1.01-1.03	0.03
เคมีบำบัด	1.45	0.51-4.15	0.49

เมื่อนำปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่มีนัยสำคัญทางสถิติดังกล่าวมาสร้างเป็นสมการทำนายโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่ 10 ปีและได้ทำการปรับค่าสัมประสิทธิ์โดยการทำออฟติมิม (optimism) พบว่าได้สมการประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ดังต่อไปนี้

$$\text{Log(odds)} = -2.819528 + 1.070925 * (\text{LVI}) + 0.3691941 * (\text{pStage2}) + 1.14922 * (\text{pStage3}) \\ - 0.0065267 * (\text{PercentageER}) + 0.021392 * (\text{PercentageKi67})$$

โดย Probability = $\text{Odd} / (1 + \text{Odd})$, Probability คือ โอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่ 10 ปี (ร้อยละ)

ตารางที่ 7 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ปัจจัยที่ผลในการพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (Variable)	Model (based on backwards elimination): odds ratio (95%CI)		ค่าสัมประสิทธิ์ (Coefficient)
การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด (LVI)	2.92	1.71-4.97	1.070925
ระยะมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา (pStage)			
- ระยะที่ 1	Reference		
- ระยะที่ 2	1.45	0.69-3.02	0.3691941
- ระยะที่ 3	3.16	1.38-7.18	1.1492200
ร้อยละของการติดสีข้อมทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน (Percentage ER)	0.99	0.98-1.00	-0.0065267
ร้อยละของการติดสีข้อมทางอิมมูโนวิทยาของค่าการแบ่งตัวของมะเร็ง (Percentage Ki-67)	1.02	1.01-1.03	0.021392
ค่าคงที่ (Constant)			-2.819528

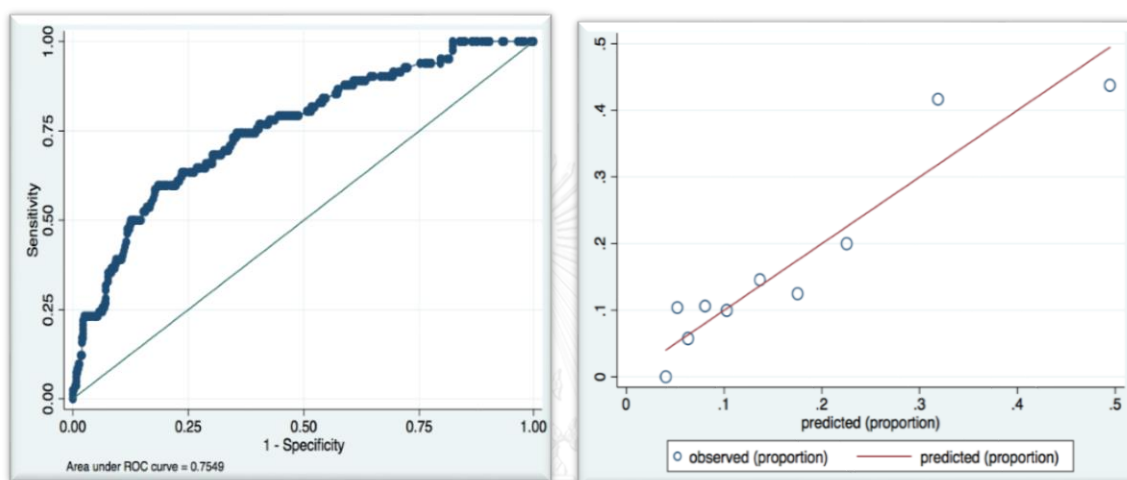
ทดสอบความสามารถของสมการ

การทดสอบความสามารถภายใน

เมื่อนำสมการการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัทูลบภายใน 10 ปีมาทำการทดสอบความสามารถภายใน (Internal validation) พบว่ามีค่าความสามารถในการจำแนกภายใน (C statistic) อยู่ที่ 0.755 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 0.697-0.813) (รูปภาพที่ 4) และมีค่าความแม่นยำภายใน (Calibration slope) อยู่ที่ 0.999 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 0.779-1.221) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ดี (รูปภาพที่ 5)

การทดสอบความสามารถภายนอก (ทดลอง)

และเมื่อทำการทดสอบกับในประชากรกลุ่มทดสอบที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนบวก และตัวรับสัญญาณเฮอตุลบในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 53 ราย (external validate) พบว่ามีค่าคงที่ความแม่นยำ (C statistic) เท่ากับ 0.88 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 0.74-0.95) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ดีมาก



รูปภาพที่ 4 แสดงถึงความสามารถในการจำแนกภายใน รูปภาพที่ 5 แสดงถึงความแม่นยำภายใน

เนื่องจากสมการในการประเมินโอกาสในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนบวกและตัวรับสัญญาณเฮอตุลบเป็นลบภายใน 10 ปี ดังกล่าวข้างต้นมีความยุ่งยากในการคำนวณ ทางคณะผู้วิจัย จึงได้นำเสนอ วิธีการใช้สมการดังกล่าวในรูปแบบของเครื่องช่วยคำนวณโดยผ่านทางเว็บไซต์ ดังตัวอย่างต่อไปนี้ (รูปภาพที่ 6)

รูปภาพที่ 6 แสดงตัวอย่างเว็บไซต์ช่วยคำนวณในการศึกษานี้

Experimental Recurrent Rate Prediction Model

This prediction model was developed and validated from: Suleeporn et al. A Clinicopathological Prediction Model for Recurrence in Patients with Early-staged Hormone-Receptor-Positive, HER2-negative Breast Cancer at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *unpublished study*

This application was created by another user, not by Google.

[Report abuse](#) - [Terms of Service](#)

Percentage of Ki67	<input type="text" value="10"/>
Percentage of ER	<input type="text" value="80"/>
Presence of LVI	<input type="checkbox"/>
Pathological Stage	<input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
10-year recurrent rate	<input type="text" value="4.04%"/>

ตารางที่ 8 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยการวิเคราะห์แบบ

simple cox proportional hazard

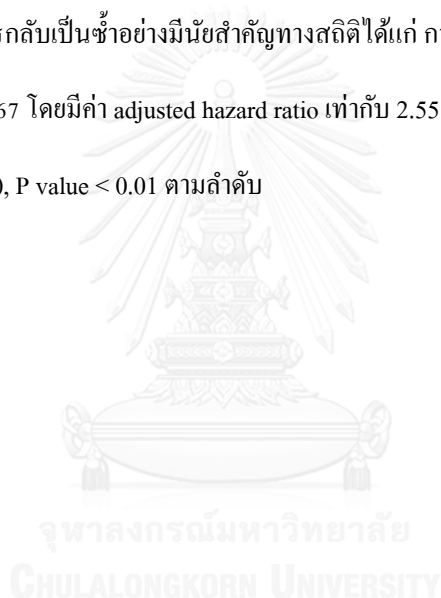
ปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม	Crude HR	95% CI	P value
อายุ	1.01	0.99-1.03	0.38
ดัชนีมวลกาย	1.05	0.99-1.10	0.057
สถานภาพหมคประจำเดือน	1.22	0.82-1.84	0.33
ระยะของมะเร็งเต้านมทางคลินิก			
- 1	1		
- 2	0.55	0.13-2.41	0.43
- 3	1.30	0.30-5.59	0.73
ระยะมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา			
- 1	1		
- 2	1.63	0.87-3.03	0.12
- 3	5.32	2.80-10.09	<0.01
ระดับของพยาธิวิทยา			
- 1	1		
- 2	1.45	0.73-2.99	0.29
- 3	2.66	1.22-5.83	0.01
ขนาดก้อนมะเร็ง (เซนติเมตร)	1.32	1.19-1.45	<0.01
ระดับของขนาดก้อนมะเร็ง			
- T1	1		
- T2	1.75	1.05-2.93	0.03
- T3	4.94	2.54-9.60	<0.01
- T4	9.02	3.63-22.42	<0.01
ระดับการลุกลามต่อมน้ำเหลือง			
- N0	1		
- N1	1.77	1.08-2.91	0.02
- N2	3.02	1.69-5.40	<0.01
- N3	7.47	3.86-14.04	<0.01
การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด (LVI)	4.40	2.90-6.67	<0.01
ร้อยละของการติดสีย้อมทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณ	0.99	0.99-1.00	0.02
ร้อยละของการติดสีย้อมทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณ ฮอร์โมนโปรเจสโตรเจน	0.99	0.99-1.00	0.10
ร้อยละของการติดสีย้อมทางอิมมูโนวิทยาของค่าการแบ่งตัวของ เคมีบำบัด	1.02	1.01-1.03	<0.01
	1.75	1.01-2.99	0.04

การวิเคราะห์ข้อมูลในเชิงระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ของประชากรศึกษาทั้งหมด

เมื่อวิเคราะห์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอรัททูเป็นลบทั้งหมดในการศึกษานี้ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดย simple cox proportional hazard model ดังแสดงในตารางที่ 7

และเมื่อทำการศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อโอกาสการรอดจากการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยวิธี multiple cox proportional hazard model โดยคิดแยกปัจจัยที่มีความเกี่ยวเนื่องกัน ได้แก่ ขนาดของมะเร็ง ระดับของขนาดก้อนมะเร็ง ระดับการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง และ ระยะมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา พบปัจจัยที่มีผลต่อโอกาสการรอดจากการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือดและค่าการแบ่งตัวเคไอ67 โดยมีค่า adjusted hazard ratio เท่ากับ 2.55 (95%CI 1.37-4.77), P value < 0.01 และ 1.02 (95%CI 1.00-1.03), P value < 0.01 ตามลำดับ



ตารางที่ 9 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยการวิเคราะห์แบบ

multiple cox proportional hazard

ปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม	Adjusted HR	95% CI	P value
ดัชนีมวลกาย	1.02	0.97-1.08	0.41
ระยะมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา			
- 1	1		
- 2	0.89	0.26-3.07	0.86
- 3	0.94	0.13-6.79	0.95
ระดับของพยาธิวิทยา			
- 1	1		
- 2	0.61	0.27-1.37	0.23
- 3	0.54	0.20-1.46	0.23
ขนาดก้อนมะเร็ง (เซนติเมตร)	1.15	0.93-1.40	0.20
ระดับของขนาดก้อนมะเร็ง			
- T1	1		
- T2	1.28	0.50-3.31	0.61
- T3	1.64	0.38-7.12	0.51
- T4	2.83	0.58-13.97	0.20
ระดับการลุกลามต่อมน้ำเหลือง			
- N0	1		
- N1	1.49	0.71-3.13	0.29
- N2	1.45	0.31-6.80	0.64
- N3	2.44	0.48-12.34	0.28
การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด	2.59	1.45-4.64	<0.01
ร้อยละของการติดเชื้อทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณ	1.00	0.99-1.01	0.83
ฮอร์โมน เอสโตรเจน			
ร้อยละของการติดเชื้อทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณ	0.99	0.98-1.00	0.20
ฮอร์โมน โปรเจสโตรเจน			
ร้อยละของการติดเชื้อทางอิมมูโนวิทยาของค่าการแบ่งตัวเค 167	1.02	1.01-1.03	<0.01
เคมีบำบัด	1.50	0.57-3.98	0.42

การศึกษาผลของเคมีบำบัดต่อโอกาสการรอดจากจากการกลับเป็นซ้ำและโอกาสการรอดชีวิตของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณเฮอร์ทูเป็นลบ

เมื่อเปรียบเทียบเชิงระยะตลอดเหตุการณ์ ในส่วนของเคมีบำบัดที่เป็นการรักษาเสริมต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคในประชากรทั้งหมด พบว่าในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดมีโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมไม่ต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมี โดยมีโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่ 10 ปีอยู่ที่ร้อยละ 68.1 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 60.2-74.8) ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริม เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่ 10 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 82.5 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 77.9-86.3) , Hazard ratio 1.55 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.92-2.62) P value 0.10 และในส่วนของโอกาสรอดชีวิตทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าโอกาสรอดชีวิตที่ 10 ปีในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเทียบกับกลุ่มไม่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ร้อยละ 76.2 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 65.6-83.9) และร้อยละ 89.4 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 71.7-96.3) ตามลำดับ ซึ่งมี Hazard ratio 1.89 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.80-4.53)) P value 0.15 (รูปภาพที่ 7, ตารางที่ 9, และตารางที่ 10)

เมื่อศึกษาเฉพาะกลุ่มที่ไม่มีโรคหลอดเลือดไปยังต่อมน้ำเหลืองและไม่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดพบว่าโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมและโอกาสรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดไม่ต่างกับในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยมีโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่ 10 ปีอยู่ที่ร้อยละ 78.6 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 65.8-87.1) ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่ 10 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 87.4 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 75.2-93.8) , Hazard ratio 1.29 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.60-2.74) P value 0.44 และในส่วนของโอกาสรอดชีวิตพบว่าโอกาสรอดชีวิตที่ 10 ปีในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเทียบกับกลุ่มไม่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ร้อยละ 84.5 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 57.0-95.1) และร้อยละ 99.1 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 93.7-99.9) ตามลำดับ ซึ่งมี Hazard ratio 2.51 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.50-12.67)) P value 0.26 (รูปภาพที่ 8, ตารางที่ 9, และตารางที่ 10)

เช่นเดียวกันเมื่อทำการศึกษาย่อยในกลุ่มที่มีโรคหลอดเลือดไปยังต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 3 ต่อมน(N0-N1) และไม่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด พบว่า โอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมและโอกาสรอดชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบการได้รับเคมีบำบัดเสริมกับไม่ได้รับเคมีบำบัดเสริม โดยมีโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่ 10 ปีอยู่ที่ร้อยละ 75.9 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 65.8-83.5) ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่ 10 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 79.8 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 60.2-90.5) , Hazard ratio 1.24 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.66-2.32) P value 0.50 และในส่วนของโอกาสรอดชีวิตพบว่าโอกาสรอดชีวิตที่ 10 ปีในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเทียบกับกลุ่มไม่ให้ได้เท่ากับร้อยละ 87.9 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 72.6-95.0) และร้อยละ 90.0 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 71.6-96.7) ตามลำดับ ซึ่งมี Hazard ratio 1.25 (ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.42-3.66) P value 0.69 (รูปภาพที่ 9, ตารางที่ 9, และตารางที่ 10)

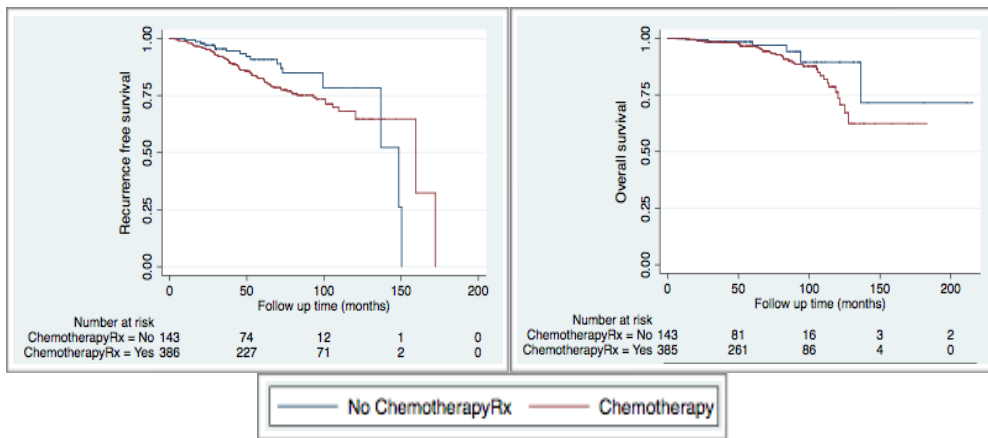
กล่าวโดยสรุป เมื่อศึกษาผลของการรักษาเคมีบำบัดในกลุ่มการศึกษารวมทั้งหมด และกลุ่มการศึกษาย่อยเฉพาะที่โรคไม่ลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือลุกลามไม่เกิน 3 ต่อมน้ำเหลือง พบว่าโอกาสปลอดโรคมะเร็งและโอกาสรอดชีวิตทั้งหมดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่รักษาเคมีบำบัด

ตารางที่ 10 แสดงโอกาสปลอดโรคมะเร็งที่ 5 และ 10 ปี เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้กับไม่ได้รับเคมีบำบัดเสริม

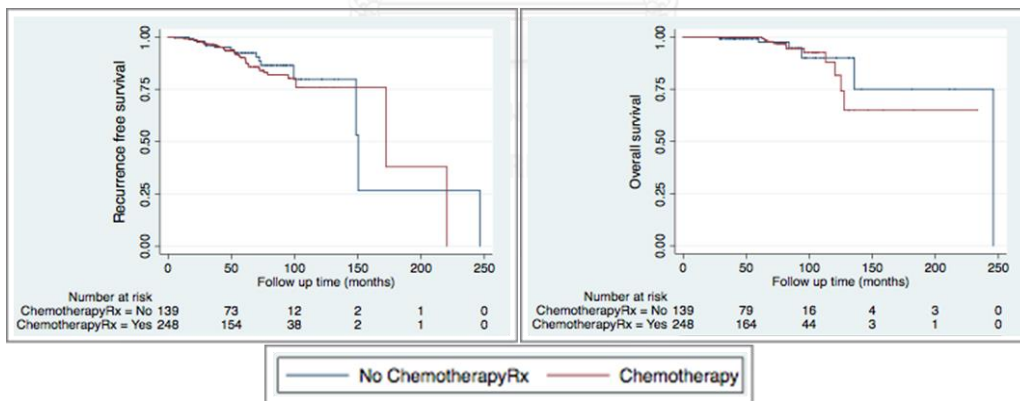
	กลุ่มได้รับเคมีบำบัด (N=386)			กลุ่มไม่ได้รับเคมีบำบัด (N=143)			Hazard Ratio ของ การกลับเป็น ซ้ำ (95% CI)
	จำนวน ผู้ป่วย จำนวน (%)	โอกาสปลอด โรคที่ 5 ปี (95% CI)	โอกาสปลอด โรคที่ 10 ปี (95% CI)	จำนวน ผู้ป่วย จำนวน (%)	โอกาสปลอด โรคที่ 5 ปี (95% CI)	โอกาสปลอด โรคที่ 10 ปี (95% CI)	
ประชากรที่ ศึกษาทั้งหมด	386 (100.0)	82.5 (77.9-86.3)	68.1 (60.2-74.8)	143 (100.0)	90.8 (83.2-95.1)	82.5 (77.9-86.3)	1.55 (0.92-2.63)
กลุ่ม ประชากรที่ ไม่มีโรค ลุกลามไปยัง ต่อมน้ำเหลือง	145 (37.5)	90.7 (83.6-94.8)	78.6 (65.8-87.1)	126 (88.1)	94.2 (86.2-97.6)	87.4 (86.2-97.6)	1.53 (0.71-3.34)
กลุ่ม ประชากรที่ ไม่มีโรค ลุกลามไปยัง ต่อมน้ำเหลือง หรือลุกลาม ไม่เกินสาม	248(64.2)	90.2 (84.9-93.7)	75.9 (65.8-83.5)	139(95.1)	92.4 (85.1-96.2)	79.8 (60.2-90.5)	1.24 (0.66-2.32)

ตารางที่ 11 แสดงโอกาสรอดชีวิตที่ 5 และ 10 ปี เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้กับไม่ได้รับเคมีบำบัดเสริม

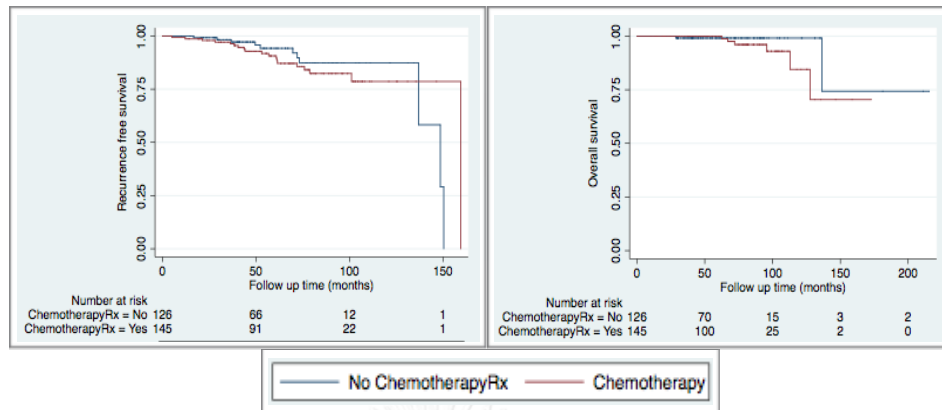
	กลุ่มได้รับเคมีบำบัด (N=386)			กลุ่มไม่ได้รับเคมีบำบัด (N=143)			Hazard Ratio ของการ เสียชีวิต (95% CI)
	จำนวน ผู้ป่วย จำนวน (%)	โอกาสรอด ชีวิตที่ 5 ปี (95% CI)	โอกาสรอด ชีวิตที่ 10 ปี (95% CI)	จำนวน ผู้ป่วย จำนวน (%)	โอกาสรอด ชีวิตที่ 5 ปี (95% CI)	โอกาสรอด ชีวิตที่ 10 ปี (95% CI)	
	ประชากรที่ ศึกษาทั้งหมด	386 (100.0)	96.6 (93.8-98.1)	76.2 (65.6-83.9)	143 (100.0)	96.9 (90.4-99.0)	
กลุ่มประชากร ที่ไม่มีโรคลูก กลามไปยัง ต่อมน้ำเหลือง	145 (37.5)	100	84.5 (57.0-95.1)	126 (88.1)	99.1 (93.7-99.9)	99.1 (93.7-99.9)	2.51 (0.50-12.67)
กลุ่มประชากร ที่ไม่มีโรคลูก กลามไปยัง ต่อมน้ำเหลือง หรือลูกกลาม ไม่เกินสาม ต่อม	248 (64.2)	100	87.9 (72.6-95.0)	139(95.1)	97.6 (90.2-99.4)	90.0 (71.6-96.7)	1.25 (0.42-3.66)



รูปภาพที่ 7 แสดงโอกาสปลอดโรคมะเร็งและโอกาสรอดชีวิตของประชากรทั้งหมด



รูปภาพที่ 8 แสดงโอกาสปลอดโรคมะเร็งและโอกาสรอดชีวิตของประชากรที่ไม่มีโรคกลูกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองและไม่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด



รูปภาพที่ 9 แสดงโอกาสปลอดโรคมะเร็งและโอกาสรอดชีวิตของประชากรที่ไม่มีโรคดุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง หรือมีโรคดุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 3 ต่อมนและไม่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและนำมาสร้างเป็นสมการการประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบภายใน 10 ปี ได้แก่ การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด, ระยะของมะเร็งเต้านม, ร้อยละการติดสีทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน, และร้อยละการแบ่งตัวเค 67 (Ki 67) โดยจากสมการมีความสามารถในการจำแนกและความแม่นยำในการประเมินจากการทดสอบภายในอยู่ในเกณฑ์ดี คือ มีค่า C statistic เท่ากับ 0.74 และค่า calibration slope อยู่ที่ 0.99, นอกจากนี้ ทางผู้วิจัยได้ทำการทดสอบความสามารถของสมการกับกลุ่มทดสอบ พบว่ามีความสามารถในการจำแนกอยู่ในเกณฑ์ดีเช่นเดียวกัน (C statistic เท่ากับ 0.88)

ปัจจัยที่นำมาใช้ในสมการทั้ง 4 ปัจจัยข้างต้นเป็นปัจจัยที่ค่อนข้างครอบคลุมลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมได้เป็นอย่างดี โดยที่มีข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้สนับสนุนว่ามีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบ โดยเฉพาะการกลับมาของโรคในช่วงหลังจาก 5 ปีที่วินิจฉัย (32, 49)

แต่เมื่อพิจารณาผลของปัจจัยแต่ละตัวต่อการประเมินโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมมากที่สุดในการศึกษาครั้งนี้คือ ระยะของมะเร็งเต้านมที่ 3 เมื่อเทียบกับระยะที่ 1 มีค่า odd ratio เท่ากับ 3.16 และปัจจัยที่มีผลรองลงมาคือ การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด มี odd ratio เท่ากับ 2.92 โดยจะเห็นว่าเป็นสัดส่วนที่มากกว่าปัจจัยทางร้อยละของการติดสีของอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน และค่าการแบ่งตัวเค 67 ที่มี odd ratio เท่ากับ 0.99 และ 1.02 ตามลำดับ ซึ่งอาจจะแตกต่างกับการศึกษาในอดีตที่ปัจจัยทางการลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือดมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมไม่ชัดเจนเท่าปัจจัยอื่นข้างต้น ดังนั้นอาจทำให้โอกาสในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีการ

ลูกถามไปยั้งเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือดมีมากกว่าปกติได้ คั้งนั้นอาจทำให้โอกาสในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีการลูกถามไปยั้งเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือดมีมากกว่าปกติได้

นอกจากนี้ในสมการดังกล่าวยังขาดข้อมูลที่สำคัญทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ อายุ, สถานภาพหมดประจำเดือน, คั้งนี้มวลกาย, การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เป็นต้น รวมทั้งข้อมูลทางพยาธิวิทยาบางอย่าง ได้แก่ ขนาดก้อนมะเร็ง ระดับทางพยาธิวิทยา และการคิดสี่ของตัวรับสัญญาณ โปรเจสโตรเจน โดยปัจจัยดังกล่าวได้มีการนำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้แต่พบว่าแม้ว่าในการวิเคราะห์บางปัจจัยโดยวิธี univariable logistic regression จะมีส่วนต่อการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์โดยการทำ multivariable logistic regression แล้วพบว่าไม่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงทำให้ไม่จัดอยู่ในสมการ แม้ว่าปัจจัยทั้งหมดดังกล่าวจะมีข้อมูลว่ามีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในการศึกษาอดีตที่ผ่านมาเช่นเดียวกับปัจจัยในสมการก็ตามซึ่งอาจจะเป็นด้วยสาเหตุคือ ปัจจัยดังกล่าวอาจจะมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบโดยสมบูรณ์ (absolute benefit) ไม่มาก แม้ในการศึกษาก่อนหน้านี้แบบไปข้างหน้าขนาดใหญ่อาจยังไม่สามารถเห็นผลดังกล่าวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่น ปัจจัยทางด้านการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เป็นต้น(4) หรือปัจจัยที่มีข้อมูลศึกษาในอดีตแบบไปข้างหลังพบว่ามีส่วนต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมแบบเป็นอิสระจากปัจจัยอื่น แต่ผลดังกล่าวอาจจะค่อนข้างน้อย เช่น ปัจจัยร้อยละการคิดสี่ทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณ โปรเจสโตรเจน เป็นต้น (5) นอกจากนี้จะเป็นว่าปัจจัยบางอย่างอาจมีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบันที่ศึกษา เช่น ปัจจัยทางด้านระดับของก้อนมะเร็งซึ่งอาจมีความแตกต่างกันกับพยาธิแพทย์, หรือร้อยละการคิดสี่อิมมูโนวิทยาซึ่งอาจจะขึ้นกับแอนติบอดีที่ใช้, เทคนิคการย้อม เป็นต้น ซึ่งอาจจะทำให้ผลต่อการกลับเป็นซ้ำแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา

ดังนั้นสมการการประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบในการศึกษานี้ อาจจะต้องทดลองนำปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งที่มีการศึกษาในอดีตรองรับแต่ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้ มาร่วมในการวิเคราะห์เพิ่มเติมในสมการและทดสอบความสามารถในภายในอีกครั้ง เนื่องจากดั่งที่กล่าวปัจจัยแต่ละอย่างอาจจะมีผลสมบูรณ์ไม่

มาก แต่เมื่อรวมกันหลายปัจจัยอาจจะทำให้การวิเคราะห์โอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดนี้แตกต่างไปจากเดิม ซึ่งกำลังวิเคราะห์ต่อไปในอนาคต

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการรักษาเสริมด้วยฮอร์โมนแต่ละรูปแบบ เช่น การให้ยา تامอกซิเฟนเป็นระยะเวลา 5 ปี หรือ 10 ปี, การให้ยากลุ่มต้านอโรมาเตส (Aromatase inhibitor), การให้ยา ยับยั้งการทำงานของรังไข่ ร่วมกับการให้ยาด้านฮอร์โมน เป็นต้น ซึ่งในปัจจุบันมีข้อมูลถึงประโยชน์ในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดนี้ที่แตกต่างกัน(24, 51-53) หรือแม้แต่ผลการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดแต่ละสูตร อาจจะแตกต่างกัน เช่น การให้เฉพาะยาดอกโซรูบิซิน (doxorubicin) ร่วมกับ ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) หรือการให้โดซีแทกเซล (docetaxel) ร่วมกับ ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ก็มีการศึกษาว่าไม่ผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดนี้แตกต่างกัน เป็นต้น(54, 55) ซึ่งไม่ได้นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้

มีการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับการใช้ปัจจัยทางคลินิกร่วมกับปัจจัยทางพยาธิวิทยาในการประเมินโอกาสการกลับเป็นซ้ำและหรือการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบหลายการศึกษา เช่น การศึกษา Adjuvant! online , Predict tool v2.0, IHC4+C score model เป็นต้น ซึ่งในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันค่อนข้างมากทำให้ ขณะนี้ไม่มีข้อมูลว่า การศึกษาใดที่ดีที่สุดและเป็นมาตรฐาน เมื่อพิจารณาถึงความแตกต่าง แบ่งได้เป็น 3 ประเด็นหลักดังต่อไปนี้คือ 1. กลุ่มประชากร, 2. ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดนี้, 3. ผลลัพธ์ที่ต้องการวิเคราะห์ ซึ่งจะขอยกตัวอย่าง 3 การศึกษา โดยสรุปดังต่อไปนี้ (รายละเอียดเพิ่มเติมในบทที่ 2)

จากการศึกษาของ Adjuvant! online (12)เป็นการศึกษาที่ฐานข้อมูลผู้ป่วยมาจาก SEER โดยใช้ปัจจัยด้านอายุ, ขนาดก้อนมะเร็ง, ตัวรับสัญญาณฮอร์โมน, จำนวนการลุกลามยังต่อมน้ำเหลือง, และระดับโรคประจำตัววิเคราะห์โอกาสการกลับเป็นซ้ำและโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วยภายในระยะเวลา 10 ปี โดยประชากรอยู่ในช่วงอายุ 36-69 ปี และได้มีการทดสอบในกลุ่มประชากรหลากหลาย, การทดสอบในการศึกษาแบบไปข้างหน้าร่วมกับการช่วยตัดสินใจในการรักษาเสริม รวมถึงการเปรียบเทียบกับการศึกษาทางพันธุกรรมของมะเร็ง เช่น OncotypeDx เป็นต้น โดยการนำเสนอในรูปแบบของเวปไซต์คำนวณ

ในการศึกษาของ Predict tool v2.0 (13) ซึ่งทำการศึกษาจากกลุ่มประชากรใหญ่มากจากฐานข้อมูลของประเทศอังกฤษทั้งหมด 5,694 ราย โดยปัจจัยที่ใช้พิจารณาถึง 9 ปัจจัยได้แก่ อายุที่วินิจฉัย, อาการแสดงนำ, ขนาดก้อนมะเร็ง, ระดับก้อนมะเร็ง, จำนวนต่อมน้ำเหลือง, ร้อยละการติดสีย้อมทางอิมมูโนของเอสโตรเจน, สถานภาพของฮอร์โมน, ค่าการแบ่งตัวเคไอ 67, และชนิดของยาเคมีบำบัด ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนำเสนอโดยการทำเป็นเว็บไซต์คำนวณเพื่อช่วยทำนายโอกาสการรอดชีวิตที่ 5 และ 10 ปี โดยมีการแสดงผลอยู่ในรูปแบบของเว็บไซต์คำนวณเช่นเดียวกับ Adjuvant! online รวมถึงการแสดงผลของการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนและหรือยาเคมีบำบัดต่อโอกาสการรอดชีวิตร่วมด้วย

และในการศึกษา IHC4+C score (10)เป็นการศึกษาโดยการนำปัจจัยทางคลินิกและพยาธิวิทยาทั้งขนาดก้อนมะเร็งมาร่วมกับระดับการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง, ร้อยละการติดสีตัวรับสัญญาณเอสโตรเจน, ร้อยละการติดสีตัวรับสัญญาณโปรเจสโตรเจน, สถานภาพฮอร์โมน, ค่าการแบ่งตัวเคไอ 67, ระดับของพยาธิวิทยา, อายุ และผลจากการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนอานาสโตรซอล (Anastrozole) มาใช้ทำนายโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกฮอร์โมนเป็นลบแบบแพร่กระจาย โดยนำข้อมูลมาจากการกลุ่มประชากรในการศึกษาของ Cuzick และคณะ(38) ในกลุ่มที่ได้รับยาต้านฮอร์โมนอานาสโตรซอลจำนวน 1,125 ราย มีผู้ป่วยกลับเป็นเป็นซ้ำทั้งหมด 195 ราย ซึ่งในประชากรกลุ่มนี้ไม่ได้รับเคมีบำบัดเสริมทั้งหมด

เมื่อเปรียบเทียบการศึกษาในอดีตกับการศึกษานี้ แม้ว่าปัจจัยในแต่ละการศึกษาในอดีตมีความหลากหลายของแต่ละการศึกษา แต่พบว่าปัจจัยที่นำเข้ามาในสมการมีหลายปัจจัยเมื่อเทียบกับการศึกษานี้กล่าวคือ จะเห็นได้ว่าในการศึกษาอดีตทั้ง 3 การศึกษา มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์ 6-9 ปัจจัยแล้วแต่การศึกษา และทุกการศึกษามีปัจจัยทางด้านอายุ, ขนาดก้อนมะเร็งหรือระดับของก้อนมะเร็ง, การติดสีทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณเอสโตรเจนและหรือโปรเจสโตรเจน, จำนวนการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง, และระดับของมะเร็ง เป็นปัจจัยร่วมกันที่มีในทั้งสามการศึกษา เมื่อเปรียบเทียบการศึกษานี้ ซึ่งขาดปัจจัยทางอายุ การติดสีทางอิมมูโนวิทยาของโปรเจสโตรเจน และระดับของมะเร็ง โดยเหตุอาจจะมาจากจำนวนประชากรที่ขนาดเล็กเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นและความแตกต่างทางพยาธิวิทยา ดังที่กล่าวไปแล้ว ซึ่งอาจส่งผลถึงความแม่นยำในประชากรที่แตกต่างกันออกไป

นอกจากนี้ การศึกษาของ IHC4+C score และการศึกษาของ Predict tool V 2.0 ยังมีการนำปัจจัยทางการรักษา กล่าวคือ IHC4+C นำปัจจัยการรักษาด้วยฮอร์โมนอานาโทโรซอล (Anastrozole) หรือใน Predict tool V 2.0 ได้มีการนำผลของการรักษาด้วยฮอร์โมนและหรือผลของเคมีบำบัดแต่ละกลุ่มมาทำการวิเคราะห์ ผลการรักษาต่อการรอดชีวิตผู้ป่วย ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้มีการวิเคราะห์หรือแสดงผลการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนและหรือยาเคมีบำบัดต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม เนื่องด้วยเมื่อนำการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariable logistic regression แล้วพบว่าไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังที่แสดงผลในบทที่ 4 (ตารางที่ 6) ซึ่งอาจจะเป็นจากที่ประชากรส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีอัตราส่วนที่ได้เคมีบำบัดถึง ร้อยละ 70 และมีบางส่วนที่ให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดทำให้ผลความแตกต่างของกลุ่มที่ได้เคมีบำบัดกับกลุ่มที่ไม่ได้เคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมไม่ชัดเจน

ส่วนตัวชี้วัดผลการทำนายในการศึกษานี้เลือกที่จะใช้การทำนายการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมทั้งในรูปแบบแพร่กระจายและการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเฉพาะที่ ที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ เนื่องจากทางคณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าตัวชี้วัดผลการศึกษาดังกล่าว สามารถวัดคุณสมบัติทางคลินิกของผู้ป่วยและลักษณะมะเร็ง รวมถึงวัดผลการรักษาในระยะต้นได้ดีกว่าการใช้ตัวชี้วัดการศึกษาที่เป็น โอกาสการรอดชีวิตหรืออัตราการตายค้างในการศึกษาของ Adjuvant online และ Predict tool v 2.0 ที่กล่าวมาข้างต้น แม้ว่าจะเป็นตัวชี้วัดที่ชัดเจนกว่าและอาจจะครอบคลุมมากกว่า แต่เนื่องจากในมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบมีพยากรณ์โรคและการดำเนินโรคค่อนข้างซับซ้อนรวมถึงการรักษาที่มีหลายขั้นตอนแม้ว่าในกรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคและแพร่กระจายก็ตาม

การศึกษาในอดีตได้มีการทดสอบในกลุ่มประชากรใหญ่ทั้งแบบการศึกษาขั้นต้นและการศึกษาไปข้างหน้า, การใช้เป็นเครื่องมือในการร่วมตัดสินใจการรักษาเสริม โดยเฉพาะในผลของเคมีบำบัด เช่นการใช้ Adjuvant! online เป็นต้น, รวมถึงการทดสอบเปรียบเทียบกับการตรวจทางพันธุกรรมเพื่อทำนายการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งอาจจะทำให้ความน่าเชื่อถือมากขึ้นจากการศึกษาที่ผ่านมา เมื่อเทียบกับการศึกษานี้แม้จะมีการทดสอบความสามารถของสมการกับกลุ่มทดสอบแล้วพบว่ามีความสามารถในการจำแนกอยู่ในเกณฑ์ดี แต่อย่างไรก็ตาม ประชากรดังกล่าวจำนวนค่อนข้างน้อยและเป็นประชากรในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เช่นเดียวกัน อาจจะมีผลทำ

ให้การทดสอบความสามารถคลาดเคลื่อนได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีแผนการทดสอบความสามารถในกลุ่มประชากรอื่นต่อไป

อย่างไรก็ตามการจะนำการศึกษาในอดีตที่ยกตัวอย่างมาข้างต้น มาใช้กับประชากรในประเทศไทยนั้น อาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเช่นกัน ประชากรที่นำมาใช้ในการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำหรือผลต่อการเสียชีวิตดังกล่าวมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา รวมถึงแตกต่างกับประชากรในส่วนของประเทศไทยด้วย ตัวอย่างเช่น ในการศึกษา IHC+4 score ประชากรเฉลี่ยส่วนใหญ่เป็นวัยหมดประจำเดือนและอายุเฉลี่ยเท่ากับ 64 ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 57-70 ปี) ซึ่งค่อนข้างมากกว่าในการศึกษานี้ที่มีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 50.3 (พิสัยระหว่างควอไทล์ 44.0-59.6 ปี) หรือ อัตราส่วนประชากรที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมในแต่ละการศึกษาไม่เหมือนกัน อย่างเช่นใน IHC4+C score ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในการศึกษานี้แต่ผู้ป่วยทุกคนในการศึกษานี้ได้รับยาต้านฮอว์โมนเป็นการรักษาเสริม ในขณะที่ Predict tool v 2.0 ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด แต่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 75 ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอว์โมน ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับการศึกษานี้จะพบว่าการศึกษาปัจจุบันมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมมากถึงร้อยละ 72.9 ซึ่งในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดอยู่ร้อยละ 15.7 ของประชากรทั้งหมด ซึ่งไม่ได้มีจำแนกหรือรวมในการศึกษาอื่นๆที่ผ่านมา ซึ่งอาจจะบ่งชี้ว่าประชากรที่มีในการศึกษานี้ซึ่งเป็นการสะท้อนประชากรมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็น กลุ่มประชากรที่อาจมีความเสี่ยงสูงกว่าประชากรในการศึกษาในอดีต เป็นต้น ซึ่งจากปัจจัยทางด้านประชากรทั้งหมด อาจทำให้ไม่สามารถนำการศึกษาในอดีตมาใช้กับประชากรในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และอาจรวมถึงในประเทศไทยได้

การศึกษานี้ได้มีการวิเคราะห์ข้อมูลในเชิงระยะปลอดภัยเหตุการณ์ในแง่ของโอกาสปลอดภัยจากโรคมะเร็งเต้านมพบว่า เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมแบบ simple cox proportional hazard model พบว่าปัจจัยทางระยะของมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา, ระดับของพยาธิวิทยา, ระดับของขนาดก้อนมะเร็ง, ระดับการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง, การลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด, ร้อยละของการติดสีซ้อมอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอว์โมนเอสโตรเจน, ร้อยละของการติดสีซ้อมอิมมูโนวิทยาของค่าการแบ่งตัวเคไอ 67 และการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ทาง multiple cox proportional hazard model พบว่ามีเพียงการ ลุกกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือดและร้อยละของการติดสีย้อมทางอิมมูโนวิทยาของค่าการแบ่งตัวเคไอ 67 ที่เป็นปัจจัยอิสระที่มีผลต่อโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งทั้งสองปัจจัยให้ผล สอดคล้องกับปัจจัยในสมการการประเมินโอกาสกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิดตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็น บวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบในการศึกษานี้

และเมื่อเปรียบเทียบในเชิงระยะปลอดเหตุการณ์ในแง่ของโอกาสการปลอดโรคและโอกาสการรอดชีวิตที่ 5 และ 10 ปี พบว่าค่าที่ได้จากการศึกษานี้โดยทั้งในกลุ่มของประชากรทั้งหมดของมะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับ สัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบ และในประชากรกลุ่มย่อยที่ไม่มีโรคลุกลามไปยัง ต่อม้ำเหลืองหรือลุกลามไม่เกิน 3 ต่อม โดยประชากรทั้งหมดไม่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด มีค่าใกล้เคียง การศึกษาในอดีตที่ผ่านมา (2, 5)

เมื่อวิเคราะห์กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเสริมเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับเคมีบำบัดเสริมพบว่า ทั้งใน ประชากรที่ศึกษาทั้งหมด และการศึกษากลุ่มย่อยในประชากรที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด โดยศึกษา เฉพาะกลุ่มที่ไม่มีโรคลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองและกลุ่มที่มีโรคลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 3 ต่อม มีผล ต่อโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมและโอกาสการรอดชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวอีกใน หนึ่งคือ เคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดไม่มีผลต่อโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมและโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วย มะเร็งเต้านมที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบ แต่เมื่อพิจารณากราฟแสดง การวิเคราะห์เคปแลนค์ (Kaplan Meier curves) รวมถึงแนวโน้มของค่า Hazard Ratio พบว่าในกลุ่มที่ได้เคมีบำบัด มีแนวโน้มของโอกาสปลอดโรคมะเร็งเต้านมและโอกาสรอดชีวิตที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้เคมีบำบัด ซึ่งจำเป็นต้อง แปลผลด้วยความระมัดระวังเนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ข้อมูลพื้นฐานในทั้งสองกลุ่มไม่เท่ากัน การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการเลือกผู้ป่วยในเวชปฏิบัติจริง กล่าวคือ ผู้ป่วยที่เลือกให้รับยาเคมีบำบัด มักจะมีปัจจัยเสี่ยงสูงหรือพยากรณ์โรคต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมหรือการเสียชีวิตมากกว่าในกลุ่มที่ ไม่ได้ให้ยาเคมีบำบัด จึงไม่ได้แปลว่าการรักษาเคมีบำบัดมีผลลบต่อผู้ป่วยในกลุ่มนี้แต่อย่างใด

5.2 สรุปผลการวิจัย

ปัจจัยการลุกลามไปยังเส้นน้ำเหลืองและหลอดเลือด, ระยะของมะเร็งเต้านม, ร้อยละการติดสีทางอิมมูโนวิทยาของตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน, และร้อยละการแบ่งตัวเคไอ 67 (Ki 67) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์กลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมและสามารถนำมาทำนายโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบภายใน 10 ปี โดยมีค่าความแม่นยำภายในและภายนอกอยู่ในเกณฑ์ดี

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

เป็นการศึกษาแรกของประชากรมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบในประเทศไทยที่มีการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมและนำมาสร้างเป็นสมการทำนายโอกาสการกลับเป็นซ้ำภายใน 10 ปี โดยนำเสนอในรูปแบบเว็บไซต์คำนวณที่ง่ายและสะดวกในการใช้งานและสามารถใช้ได้ทั้งบุคลากรทางการแพทย์รวมถึงผู้ป่วยและญาติอีกด้วย

นอกจากนี้ประชากรที่นำมาศึกษาเป็นมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบที่ครอบคลุมทั้งหมด กล่าวคือ มีทั้งผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดเสริมทั้งก่อนและหรือหลังผ่าตัด, ผู้ป่วยที่มีลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น แม้ว่าอาจจะทำให้กลุ่มประชากรที่นำมาศึกษามีความหลากหลายซึ่งอาจจะส่งผลต่อความแม่นยำในการทำนายโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม แต่ก็ทำให้เราสามารถนำสมการทำนายดังกล่าว ไปใช้ทำนายกับประชากรในกลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นลบได้ครอบคลุมทั้งกลุ่ม

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

ขนาดประชากรที่นำมาศึกษาแม้ว่าจะได้ตามเกณฑ์เบื้องต้นที่กำหนด แต่อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าปัจจัยที่มีข้อมูลชัดเจนว่ามีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมแต่เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลไม่พบผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้ ด้วยอาจจะเกี่ยวข้องกับขนาดประชากรที่ไม่มากพอที่จะแสดงผลของปัจจัยดังกล่าวข้างต้น ซึ่งอาจจะส่งผลต่อความแม่นยำในการทำนายโอกาสการกลับเป็นซ้ำดังที่กล่าวมา

ระยะเวลาการติดตามในผู้ป่วยงานวิจัยนี้ค่อนข้างสั้น เนื่องจากค่ากึ่งกลางของการติดตามอยู่ที่ 65.72 (พิสัยระหว่างควอไทล์ 41.42-92.25) เดือน ทำให้อาจส่งผลกระทบต่อความแม่นยำในการทำนายการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมภายใน 10 ปีได้

การทดสอบความแม่นยำภายนอกในการศึกษานี้ ทำในกลุ่มประชากรที่ค่อนข้างเล็ก และภายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เช่นเดียวกับกลุ่มประชากรศึกษา ซึ่งอาจทำให้ค่าความแม่นยำของสมการดังกล่าวเมื่อนำไปใช้จริง อาจมีความคลาดเคลื่อนได้

ปัจจุบันเนื่องจากมีข้อมูลมากขึ้นว่าการใช้ยาต้านฮอร์โมนแต่ละชนิดและแต่ละรูปแบบอาจจะมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมมากขึ้นต่างกันออกไป ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้มีการวิเคราะห์ผลดังกล่าว

5.5 ข้อเสนอแนะ

ศึกษาในกลุ่มประชากรที่มากขึ้นและทำการทดสอบกับกลุ่มประชากรในกลุ่มใหญ่ รวมถึงพิจารณาทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยอาจจะพิจารณาใช้สมการดังกล่าวประกอบการตัดสินใจในการรักษาเสริมเพิ่มเติมเพื่อเป็นการทดสอบความแม่นยำและปรับใช้สมการต่อไป

และในปัจจุบันมีข้อมูลว่า ปัจจัยทางคลินิกและพยาธิวิทยาอย่างเดียวกันนี้อาจจะไม่เพียงพอในการทำนายการกลับเป็นซ้ำ จำเป็นต้องตรวจพิจารณาถึงลงไปในส่วนของคุณสมบัติของมะเร็ง ดังนั้นอาจจะพิจารณาศึกษารวมข้อมูลทางพันธุกรรมของมะเร็งมาอยู่ในสมการทำนายเพื่อที่จะเพิ่มความแม่นยำ และเป็นเครื่องมือในการพิจารณาการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในมะเร็งเต้านมระยะต้นต่อไป

อาจจะพิจารณาวิเคราะห์ตัวชี้วัดในการทำนายในแง่อื่นเพิ่มเติม เช่น โอกาสเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมด, โอกาสเสียชีวิตเฉพาะจากโรคมะเร็งเต้านม, โอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมแบบแพร่กระจายเท่านั้น เป็นต้น เพื่อประโยชน์ในการใช้งานต่อไป

พิจารณาวิเคราะห์ระยะเวลาการทำนายที่สั้นลง เช่น ที่ 5 ปีในการศึกษานี้เนื่องจากค่ากลางของระยะเวลาการตรวจติดตามค่อนข้างสั้น ดังที่กล่าวไปแล้ว



1. Van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, Dai H, Hart AAM, Voskuil DW, et al. A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(25):1999-2009.
2. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *The New England journal of medicine*. 1989;320(8):479-84.
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(22):1673-82.
4. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9472):1687-717.
5. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9793):771-84.
6. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(27):2817-26.
7. Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, van de Velde AO, Visser O, Rutgers SM, et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2009;10(11):1070-6.
8. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC medical genomics*. 2015;8:54.

9. Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *British journal of cancer*. 2013;109(12):2959-64.
10. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4273-8.
11. Gyorffy B, Hatzis C, Sanft T, Hofstatter E, Aktas B, Pusztai L. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast cancer research : BCR*. 2015;17:11.
12. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(4):980-91.
13. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(1):R1.
14. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2206-23.
15. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2007;131(1):18-43.

16. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3997-4013.
17. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18(8):1067-78.
18. Zabaglo L, Salter J, Anderson H, Quinn E, Hills M, Detre S, et al. Comparative validation of the SP6 antibody to Ki67 in breast cancer. *Journal of clinical pathology*. 2010;63(9):800-4.
19. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
20. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(25):1999-2009.
21. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
22. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):2929-43.
23. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):736-50.

24. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9935):2127-35.
25. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*. 2010;251(4):632-9.
26. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1233-41.
27. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *The New England journal of medicine*. 1995;332(14):901-6.
28. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9938):164-72.
29. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, Rugo HS, Moy B, Goldstein LJ, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(4):340-8.
30. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, Leisenring WM, Stovall M, Weathers RE, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *The Lancet Oncology*. 2013;14(9):873-81.

31. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(10):2738-46.
32. Sestak I, Cuzick J. Markers for the identification of late breast cancer recurrence. *Breast cancer research : BCR*. 2015;17:10.
33. Flanagan MB, Dabbs DJ, Brufsky AM, Beriwal S, Bhargava R. Histopathologic variables predict Oncotype DX recurrence score. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2008;21(10):1255-61.
34. Ravdin PM. A computer program to assist in making breast cancer adjuvant therapy decisions. *Seminars in oncology*. 1996;23(1 Suppl 2):43-50.
35. Campbell HE, Taylor MA, Harris AL, Gray AM. An investigation into the performance of the Adjuvant! Online prognostic programme in early breast cancer for a cohort of patients in the United Kingdom. *British journal of cancer*. 2009;101(7):1074-84.
36. Epstein RJ, Leung TW, Mak J, Cheung PS. Utility of a web-based breast cancer predictive algorithm for adjuvant chemotherapeutic decision making in a multidisciplinary oncology center. *Cancer investigation*. 2006;24(4):367-73.
37. Bhoo-Pathy N, Yip CH, Hartman M, Saxena N, Taib NA, Ho GF, et al. Adjuvant! Online is overoptimistic in predicting survival of Asian breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2012;48(7):982-9.
38. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(12):1135-41.

39. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(23):3726-34.
40. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(21):2005-14.
41. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(11).
42. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):717-29.
43. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(1):55-65.
44. Hess KR, Wei C, Qi Y, Iwamoto T, Symmans WF, Pusztai L. Lack of sufficiently strong informative features limits the potential of gene expression analysis as predictive tool for many clinical classification problems. *BMC bioinformatics*. 2011;12:463.
45. Kelly CM, Bernard PS, Krishnamurthy S, Wang B, Ebbert MT, Bastien RR, et al. Agreement in risk prediction between the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX(R)) and the PAM50 breast cancer intrinsic Classifier in early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *The oncologist*. 2012;17(4):492-8.

46. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(11):2866-73.
47. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2127-32.
48. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 1996;49(12):1373-9.
49. Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Seminars in oncology*. 2001;28(1):53-67.
50. Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1983;309(22):1343-7.
51. Regan MM, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Price KN, Rabaglio M, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast*. 2013;22(6):1094-100.
52. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9869):805-16.
53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10001):1341-52.

54. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* (London, England). 2012;379(9814):432-44.
55. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1177-83.



รายการอ้างอิง



ภาคผนวก

Case record form No. _____

Baseline characteristics

1. Date of Birth..... (mm/dd/yy)

2. Age at Dx

3. Body weight.....Kg Height.....cm (at diagnosis)

4. Performance status

0 1 2 3 4

5. Reproductive status

Pre-menopause No (0) Yes (1)

Post-menopause No (0) Yes (1)/...../..... mm/dd/yy

Surgical No (0) Yes (1)

Radiation No (0) Yes (1)

Natural No (0) Yes (1)

FSH _____ LH _____ Estradiol _____

6. History of pill use or hormonal supplement

No (0) Yes (1).....year(s)

7. Family History of breast cancer

No (0) Yes (1).....

8. Associated cancer No (0) Yes (1)

CA ovary No (0) Yes (1)

CA stomach No (0) Yes (1)

CA endometrium No (0) Yes (1)

Other (9).....

9. Clinical presentation

Breast mass No (0) Yes (1)

Discharge No (0) Yes (1)

Tenderness No (0) Yes (1)

Screening from MMG No (0) Yes (1)

1. Imaging for diagnosis

MMG/USG No (0) Yes (1)

MRI No (0) Yes (1)

History of breast cancer

1. Diagnosis

Date via pathology(mm/dd/yy).....Patho No.....

Hospital.....

Date via first visit (mm/dd/yy).....

1. Method

Cytology(FNA) No (0) Yes (1)

Histology(excision/surgery) No (0) Yes (1)

2. Stage of disease

1. cT.....N.....M..... stage.....

2. pT.....N.....M.....stage.....

3. Primary tumor

- Location

- Rt No (0) Yes (1)

- Lt No (0) Yes (1)

- Both No (0) Yes (1)

- Multicentric No (0) Yes (1)

- Multifocal No (0) Yes (1)

- Pathology

- IDC No (0) Yes (1)
- ILC No (0) Yes (1)
- Mixed No (0) Yes (1)
- Other (9)

- Histology grade 1 (1) 2 (2) 3 (3) missing (9)

- Tumor size.....cm

- T stage T1(0.1-2.0cm) T2 (2.1-5 cm) T3 >5 cm T4a T4b Tx

- LN positive (1) No.Nodes Negative (0)

- LVI positive (1) negative (0)

- Breast marker
 - ER positive (1)% negative (0) N/A (9)
 - PgR positive (1)% negative (0) N/A (9)
 - Her-2 test IHC 1+ 2+ 3+ N/A (9)
 - Her-2 ISH pos (1) neg (0) N/A (9)
 - Ki-67 positive (1)% negative (0) N/A (9)
 - p53 pos (1) neg (0)%
 - Margin pos (1) neg (0) closed (2)
 - Metastasis M0 (0) M1 (1) Mx (9)
 - Site of metastasis LN(1) Lung(2) liver(3) bone(4) brain(5)

Treatment

1. Surgery

Resection of primary site

MRM (1)

BCS (2)

SSM + Reconstruction (3)

Axillary LN

STLND Yes (1) No (0) Total LN _____ nodes Positive LN _____ nodes

ALND Yes (1) No (0) Total LN _____ nodes Positive LN _____ nodes

2. Systemic treatment

Type of drug

Hormonal treatment Yes (1) No (0)

- Tamoxifen Yes (1) No (0) Plan durationYears
Start date (mm/dd/yy)..... Stop treatment (mm/dd/yy).....
- Letrozole Yes (1) No (0) Plan durationYears
Start date (mm/dd/yy)..... Stop treatment (mm/dd/yy).....
- Anastrozole Yes (1) No (0) Plan durationYears
Start date (mm/dd/yy)..... Stop treatment (mm/dd/yy).....
- Exemestane Yes (1) No (0) Plan durationYears
Start date (mm/dd/yy)..... Stop treatment (mm/dd/yy).....

Chemotherapy treatment Yes (1) No (0)

- AC (1) EC (2) FAC (3) FEC (4) CMF (5) TC(6) AC →T
(7)
- Cycles

Other.....

Side effect

- No(0)
- Thrombosis (1)
- Endometrium hyperplasia/CA (2)
endometrium
- Osteoporosis (3)
- DLP (4)
- Other (5).....

Ovarian suppression

- No (0)
- Bilateral oophorectomy (1)
- Radiation (2)
- Medication (3).....
3. Post operative RT Y N

Recurrence

1. Recurrence Yes (1) No (0)
2. Date of recurrence (mm/dd/yy).....
3. Diagnosis of recurrent Local recurrent Distant metastasis Death at recurrent
4. BW.....Kg Htcm (at recurrence)
5. Site of recurrence
 - Local Yes (1) No (0)
 - LN Yes (1) No (0)
 - Bone Yes (1) No (0).....
 - Liver Yes (1) No (0).....
 - Brain Yes (1) No (0)
 - Lung Yes (1) No (0)
 - Other Yes (1) No (0)
5. Death Yes (1) No (0)(mm/dd/yy)
6. Last follow up(mm/dd/yy)
7. Management at recurrence

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ: ศุภพร อุตมาภินันท์

วันเดือนปีเกิด: วันที่ 10 มีนาคม 2529

การศึกษาและการทำงาน:

พ.ศ. 2548-2553 แพทย์ศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
(เกียรตินิยมอันดับ 1)

พ.ศ. 2554-2555 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัด จันทบุรี

พ.ศ. 2555-2558 แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พ.ศ. 2558-2560 แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ปริญญาและประกาศนียบัตร:

พ.ศ. 2553 แพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1)

พ.ศ. 2558 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขา
อายุรศาสตร์

