

ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2565

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

FACTORS ASSOCIATED WITH SURVIVAL OF THAI METASTASIC BREAST CANCER  
PATIENTS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Pharmaceutical Care

Department of Pharmacy Practice

FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

Chulalongkorn University

Academic Year 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย
โดย	น.ส.เพชรรัตน์ ทองคูศรี
สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ นายแพทย์ปองวุฒิ ด่านชัยวิจิตร

---

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิเชียร ศรีมนินทรนิมิต)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(อาจารย์ นายแพทย์ปองวุฒิ ด่านชัยวิจิตร)

..... กรรมการ  
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)

เพชรรัตน์ ทองคูศรี : ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ  
 แพร์กระจายชาวไทย. ( FACTORS ASSOCIATED  
 WITH SURVIVAL OF THAI METASTASIC BREAST CANCER PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก  
 : รศ. ญ. ดร.ณัฐธาดา อารีเปี่ยม, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. นพ.ปองวุฒิ ต่านชัยวิจิตร

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายเป็น  
 ปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดี อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม ปัจจัยที่มีผล  
 ต่อระยะเวลาการรอดชีวิต และ อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ  
 แพร่กระจายชาวไทยอยู่จำกัด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต  
 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย  
 ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559  
 ในช่วงเวลาดังกล่าวมีผู้ป่วยที่มีข้อมูลครบถ้วนและสามารถประเมินข้อมูลระยะเวลาการรอดชีวิตได้จำนวน  
 790 ราย อายุเฉลี่ย 54+11.8 ปี ส่วนใหญ่ร้อยละ 50.5 เป็นมะเร็งเต้านมชนิด luminal A โรคมะเร็งมี  
 การแพร่กระจายไปที่กระดูกมากที่สุดร้อยละ 70.8 รองลงมาคือที่ปอดและตับ ร้อยละ 55.7 และ 37.3  
 ตามลำดับ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยคือ 21.9 เดือน อัตราการรอดชีวิตที่  
 1, 3 และ 5 ปี คือร้อยละ 32.3, 14.4 และ 5.6 ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรพบว่าปัจจัย  
 ที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย ได้แก่ ประเภททางโมเลกุลของโรคมะเร็ง ระยะเวลา  
 ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยมากกว่า 6 เดือนขึ้นไปและการแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปที่ตับ และการได้รับยา  
 ฮอโมนหรือยามุ่งเป้า ขณะที่อายุ ดัชนีมวลกาย การได้รับยา chemotherapy หรือสูตรยาที่ได้รับ ไม่มี  
 ผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่เป็นแบบตัวรับทั้งหมดเป็นบวกหรือแบบไม่มีตัวรับใด  
 เป็นบวก, ได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป, มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปที่ตับ และผู้ที่ไม่ได้  
 รับยาฮอโมนหรือยามุ่งเป้ามีความเสี่ยงในการมีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมที่สั้นกว่า ควรได้รับการวางแผน  
 แผนการรักษาที่เข้มข้นอย่างเหมาะสมเพื่อเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม

สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิสิต .....
ปีการศึกษา	2565	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6370032233 : MAJOR PHARMACEUTICAL CARE

KEYWORD: Overall survival, metastatic breast cancer

Phetcharat                      Thongdusri                      :                      FACTORS ASSOCIATED  
WITH SURVIVAL OF THAI METASTASIC BREAST CANCER PATIENTS. Advisor: Asst. Prof.  
NUTTHADA AREEPIUM, Ph.D. Co-advisor: PONGWUT DANCHAIWIJITR, M.D.

Breast cancer is major health problem. Patients with metastatic breast cancer have poor prognosis. However, there is limited data regarding overall survival, factors associated with overall survival and 5-year overall survival rate of Thai metastatic breast cancer patients. This study was aimed to explore the factors which associated with overall survival of metastatic breast cancer. The retrospective chart review was performed to gather relevant data of metastatic breast cancer patients who received their treatment at Siriraj hospital during 1 January 2012 to 31 December 2019. Patients with complete clinical information to evaluate overall survival were included into the study. There were 790 females with metastatic breast cancer during the study period. The average age was 54+11.8 years old. About 50.5% had luminal A breast cancer, the most common metastatic site was bones which found 70.8%, followed by lungs and liver at 55.7% and 37.3%, respectively. Median overall survival of metastatic breast cancer patients in this study was 21.9 months. Survival rate at 1, 3 and 5 year were 32.3%, 14.4% and 5.6%, respectively. The multivariate analysis revealed that molecular subtype of cancer, time since breast cancer diagnosis more than 6 months, liver metastasis and hormonal therapy or targeted therapy were associated with overall survival. While age, body mass index and chemotherapy were not associated with overall survival of metastatic breast cancer patients in this study.

This study can conclude that metastatic breast cancer patients who had been luminal B or triple negative subtype, diagnosed more than 6 months, had liver metastasis and hadn't hormonal or targeted therapy had higher risk to have short survival, therefore they should receive timely intensive treatment plan to ensure their treatment effectiveness.

Field of Study:                      Pharmaceutical Care

Student's Signature .....

Academic Year:                      2022

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยเรื่องปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย สามารถดำเนินการจนประสบความสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์และสนับสนุนเป็นอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฏฐดา อารีเปี่ยม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ นายแพทย์ ปองวุฒิ ด้านชัยวิจิตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา ความรู้ ข้อคิด ข้อเสนอแนะ และปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ จนกระทั่งการวิจัยครั้งนี้สำเร็จเรียบร้อยด้วยดี ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

ขอขอบคุณ คุณพงษ์พิชัย รัชตานุวัฒน์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในชี้แนะกระบวนการวิเคราะห์ข้อมูล

ขอขอบคุณ เพื่อนร่วมงานทุกคนที่อำนวยความสะดวกและช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้  
สุดท้ายนี้ผู้วิจัยหวังว่างานวิจัยฉบับนี้คงเป็นประโยชน์สำหรับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และผู้ที่สนใจศึกษาต่อไป

เพชรรัตน์ ทองคูศรี



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
บทที่ 1 บทนำ .....	10
1.1 แนวเหตุผล ทฤษฎีที่สำคัญหรือสมมติฐาน.....	10
1.2 วัตถุประสงค์ .....	12
1.3 กรอบแนวคิดงานวิจัย.....	12
1.4 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	13
1.5 สมมติฐานการวิจัย.....	13
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	14
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	15
2.1 ระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย .....	15
2.2 ปัจจัยทางคุณลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย.....	17
2.2.1 ปัจจัยด้านอายุ.....	17
2.2.2 ปัจจัยด้านดัชนีมวลกาย .....	17
2.2.3 ปัจจัยด้านสภาวะร่างกายของผู้ป่วยมะเร็ง .....	18

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	27
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	27
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง .....	27
3.2.1 ประชากรเป้าหมาย.....	27
3.2.2 กลุ่มตัวอย่าง.....	27
3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	28
3.3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	28
3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	29
3.5 การเก็บข้อมูล .....	30
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	30
ข้อจำกัดในงานวิจัยและมาตรการในการแก้ไข .....	31
การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน .....	32
รายละเอียดงบประมาณที่ใช้จ่ายในการวิจัย.....	32
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	33
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย .....	46
บรรณานุกรม.....	50
ภาคผนวก.....	53
บรรณานุกรม.....	58
ประวัติผู้เขียน.....	60



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงสมมติฐานการวิจัย.....	13
ตารางที่ 2 แสดงการประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วยมะเร็งโดยใช้ ECOG score.....	18
ตารางที่ 3 แสดงชนิดของมะเร็งเต้านม.....	20
ตารางที่ 4 แสดงสมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ.....	30
ตารางที่ 5 แสดงระยะเวลาในการดำเนินการวิจัย.....	32
ตารางที่ 6 แสดงรายละเอียดงบประมาณที่ใช้จ่ายในการวิจัย.....	32
ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	33
ตารางที่ 8 แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย.....	36
ตารางที่ 9 แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 1-5 ปีของผู้ป่วยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย.....	41
ตารางที่ 10 แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบต่าง ๆ.....	42
ตารางที่ 11 แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปราศจากแพร่กระจายของโรค แบ่งตามแนวทางการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย.....	43
ตารางที่ 12 แสดงการวิเคราะห์หลายตัวแปรของการรอดชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย.....	43
ตารางที่ 13 แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ชนิดตัวรับเป็นบวก.....	45

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย .....	12
รูปที่ 2 แสดงธรรมชาติของการเกิดโรค.....	15
รูปที่ 3 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย.....	38
รูปที่ 4 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามอายุ .....	39
รูปที่ 5 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามดัชนีมวลกาย .....	39
รูปที่ 6 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย .....	39
รูปที่ 7 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านม.....	39
รูปที่ 8 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งจำนวนอวัยวะที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจาย.....	40
รูปที่ 9, 10 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามอวัยวะที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจาย (แพร่กระจายไปยังปอดและตับ).....	40

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 แนวเหตุผล ทฤษฎีที่สำคัญหรือสมมติฐาน

มะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญระดับโลก ดังมีรายงานผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2563 จำนวน 19.3 ล้านราย และมีการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งจำนวน 10 ล้านราย มะเร็งที่พบบ่อย 3 อันดับแรก ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในสตรี ร้อยละ 11.7% ตามด้วยมะเร็งปอด ร้อยละ 11.4 และมะเร็งลำไส้ ร้อยละ 10 ข้อมูลในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จำนวน 158,939 ราย และเสียชีวิต 58,670 ราย <sup>(1)</sup>

ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมรายใหม่จำนวน 22,158 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.6 และมีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเสียชีวิตจำนวน 8,266 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.6 เป็นอันดับสามของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมด ในช่วงระยะเวลา 5 ปี มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสะสมจำนวน 76,440 ราย หรือคิดเป็น 213.32 รายต่อประชากร 100,000 คน <sup>(2)</sup>

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมขึ้นอยู่กับระยะของโรค ข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า อัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี ของโรคในระยะยังไม่แพร่กระจาย (localized) ระยะแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (regional) และระยะแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (distant) เท่ากับ ร้อยละ 99, ร้อยละ 84 และร้อยละ 28 ตามลำดับ และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 90 <sup>(3)</sup> ข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่า การเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย เป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) <sup>(4-6)</sup>

นอกจากระยะของโรคดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอีกหลายปัจจัย ผลการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย 2 การศึกษา พบระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งประมาณ 4 ปี ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละสถานที่ของการศึกษา โดยจากการศึกษาของ Khalil Saleh และคณะ ซึ่งทำการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยในประเทศฝรั่งเศส ในปี พ.ศ. 2563 พบว่าดัชนีมวลกายมีผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ผู้ที่มีน้ำหนักน้อยเกินไปสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ลดลง <sup>(5)</sup> อีกการศึกษาของ Yiqun Li และคณะ ในปี พ.ศ. 2563 ที่ทำการศึกษาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีการแพร่กระจายไปยังสมองขากรรไกรพบว่า มะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับ HER-2 เป็นบวก (HER-2 positive) และมะเร็งเต้านม

นมชนิด triple negative มีความเสี่ยงสูงที่จะแพร่กระจายไปยังสมอง<sup>(4)</sup> โดยปัจจัยที่พบว่ามี ความคล้ายคลึงกันจากทั้ง 2 การศึกษาที่ส่งผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง เช่น อายุ ดัชนีมวล กาย สภาวะร่างกาย (ECOG) ประเภทของมะเร็งเต้านม ระยะเวลาตั้งแต่การได้รับวินิจฉัย ตำแหน่งและ จำนวนบริเวณที่แพร่กระจาย รูปแบบการรักษา และสูตรยาเคมีบำบัด เป็นต้น

สำหรับในประเทศไทย มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกระยะในภาคเหนือโดย อิมใจ ชิตา พนารักษ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2562 พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 4 อยู่ที่ ประมาณ 2 ปี โดยปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในการศึกษานี้ ได้แก่ ระยะของโรค ประเภท ของมะเร็งเต้านม การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น และรูปแบบการรักษา<sup>(7)</sup> ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งของ สมิทธิ์ สร้อยมาดี ในปี พ.ศ. 2560 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่โรงพยาบาลวชิระภูเก็ตพบว่าอัตราการรอด ชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับร้อยละ 65.5 และเมื่อวิเคราะห์แยกตามระยะโรคพบว่าอัตราการ รอดชีวิต 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 1,2,3 และ 4 เท่ากับร้อยละ 82.4, 79.2, 45.3 และ 0 ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ของมะเร็งระยะเริ่มแรกสูงกว่าระยะแพร่กระจาย (ร้อยละ 80.3 และ 43.2 ตามลำดับ;  $P < 0.001$ ) โดยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่า ระยะเริ่มแรก (hazard ratio=3.922;  $P < 0.001$ ) ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในการศึกษา นี้ ได้แก่ ระยะของโรค ประเภทของมะเร็งเต้านม และการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ซึ่งคล้ายคลึงกับ ปัจจัยที่พบจากการศึกษาแรก<sup>(8)</sup>

เนื่องด้วยโรงพยาบาลศิริราช เป็นศูนย์ประสานงาน เพื่อการจัดการสุขภาพเกี่ยวกับโรคมะเร็ง ทั้งด้านการศึกษา วิจัย การป้องกัน ดูแลรักษา ด้วยคุณภาพ และมีประสิทธิภาพ ตามมาตรฐานระดับ สากล มีพันธกิจในการประสาน การบริการ ผู้ป่วยมะเร็งให้มีคุณภาพทั้งด้านการดูแลรักษา พินฟูและ ป้องกัน ให้ครอบคลุมทั้งมิติส่วนบุคคล ครอบครัว และสังคม ประสาน การจัดการข้อมูล ผู้ป่วยมะเร็ง อย่างเป็นระบบสากล ด้วยคุณภาพพร้อมจรรยาบรรณ เพื่อก่อประโยชน์ต่อการพัฒนาสุขภาพ ของ ประชากรในสังคมอย่างต่อเนื่อง และประสานผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็งร่วมกับสหสาขาวิชาต่าง ๆ เพื่อ พัฒนาระบบการเรียนการสอน ให้สอดคล้องกับหลักสูตรการศึกษา ในระดับต่าง ๆ ส่งเสริมประสานให้มี การร่วมทำงานวิจัย ที่เกี่ยวกับโรคมะเร็ง ตลอดจนการเผยแพร่ข้อมูลความรู้เพื่อให้เกิดการร่วมมือใน การชี้นำสังคม อย่างเหมาะสม ทำนุบำรุงศิลปวัฒนธรรม ร่วมกิจกรรมของคณะฯ และหน่วยงานที่ เกี่ยวข้อง<sup>(9)</sup> การศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะแพร่กระจาย ณ โรงพยาบาลนี้จะสะท้อนถึงข้อมูลปัจจุบันของผู้ป่วยชาวไทย ทำให้ค้นพบปัจจัยที่ สามารถจัดการเปลี่ยนแปลงได้หรือระบุผู้ป่วยความเสี่ยงสูงที่ต้องการการดูแลเป็นพิเศษ เป็นโอกาสใน

การยกระดับการบริการให้ดียิ่งขึ้น อีกทั้งในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาจากโรงพยาบาลของรัฐบาลระดับตติยภูมิในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาปัจจัยดังกล่าว โดยมุ่งหวังนำผลการศึกษาจะเป็นประโยชน์มาใช้เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยในอนาคต

## 1.2 วัตถุประสงค์

### 1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

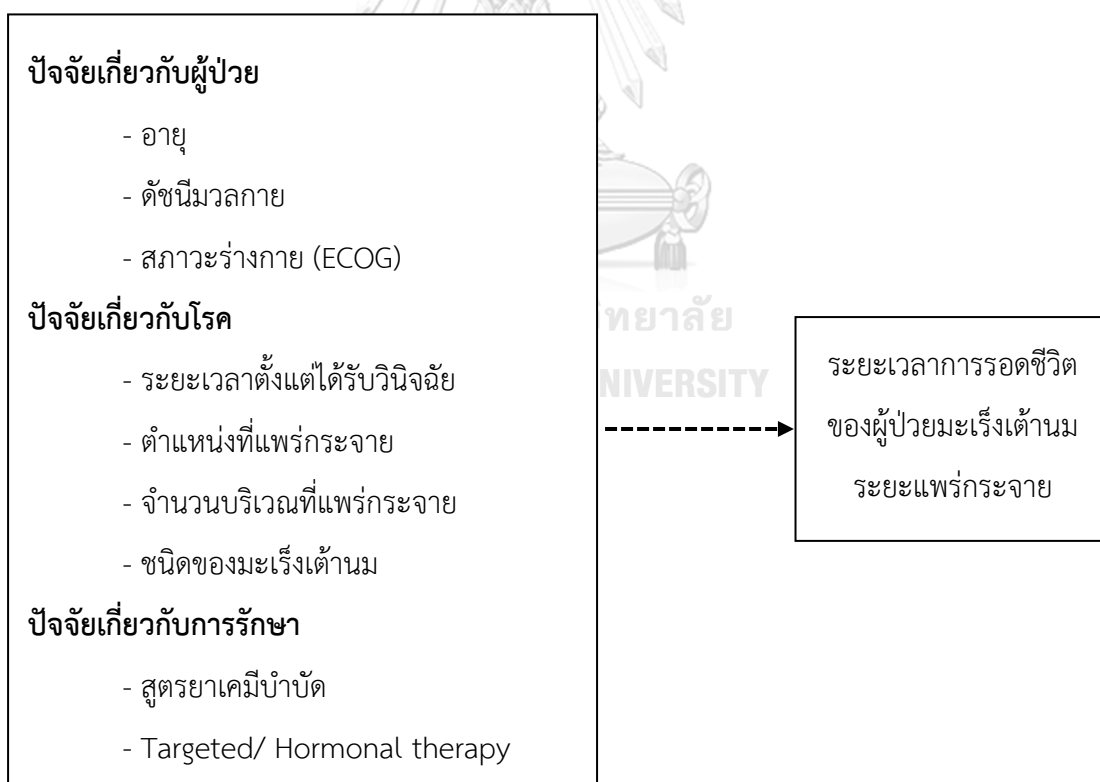
เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย

### 1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

เพื่อหาอุบัติการณ์การรอดชีวิตที่ระยะเวลา 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย

## 1.3 กรอบแนวคิดงานวิจัย

### ปัจจัยของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย 9 ปัจจัย



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย

#### 1.4 นิยามศัพท์เฉพาะ

- 1.4.1 ผู้ป่วย หมายถึง ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย และได้รับการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่โรงพยาบาลศิริราช
- 1.4.2 Overall survival (OS) คือ ช่วงเวลาที่นับจากวินิจฉัยโรคได้ที่โรงพยาบาลศิริราช จนถึงผู้ป่วยเสียชีวิตหรือไม่สามารถติดตามได้
- 1.4.3 Progression free survival (PFS) คือ ช่วงเวลาที่นับจากการวินิจฉัยโรคจนถึงได้รับการวินิจฉัยว่าโรคกลับเป็นซ้ำ หรือโรคกำเริบ
- 1.4.4 ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย หมายถึง ช่วงเวลาที่นับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมที่โรงพยาบาลศิริราช จนกระทั่งโรคมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยนั้นมีการแพร่กระจายไปยังบริเวณอื่นของร่างกาย

#### 1.5 สมมติฐานการวิจัย

อายุ ดัชนีมวลกาย สภาวะร่างกาย (ECOG) ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย ตำแหน่งที่แพร่กระจาย จำนวนบริเวณที่แพร่กระจาย Subtype ของมะเร็งเต้านม สูตรยาเคมีบำบัด และ Targeted/ Hormonal therapy มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย

ตารางที่ 1 แสดงสมมติฐานการวิจัย

สมมติฐาน	ชนิดของตัวแปร
1. อายุ มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: อายุ (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)
2. ดัชนีมวลกาย น้อยกว่า 18.5 kg/m <sup>2</sup> ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: ดัชนีมวลกาย (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)
3. สภาวะร่างกาย (ECOG) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: สภาวะร่างกาย (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)
4. ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย ช่วง 6-24 เดือน ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย (ตัวแปรต่อเนื่อง) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)
5. ตำแหน่งที่แพร่กระจาย: visceral metastasis ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: ตำแหน่งที่แพร่กระจาย (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)

6. จำนวนบริเวณที่แพร่กระจายมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ตำแหน่ง ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: จำนวนบริเวณที่แพร่กระจาย (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)
7. ชนิดของมะเร็งเต้านม: ถ้าเป็นชนิด TNBC ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: ชนิดของมะเร็งเต้านม (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)
8. สูตรยาเคมีบำบัด: การให้ Taxanes ก่อน ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น	ตัวแปรต้น: สูตรยาเคมีบำบัด (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)
9. การรักษาด้วยยากุ่ม Targeted/ Hormonal ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น	ตัวแปรต้น: Targeted/ Hormonal therapy (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)

### 1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1.6.1 ทราบปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย เพื่อตระหนักถึงปัจจัยดังกล่าวที่อาจส่งผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย

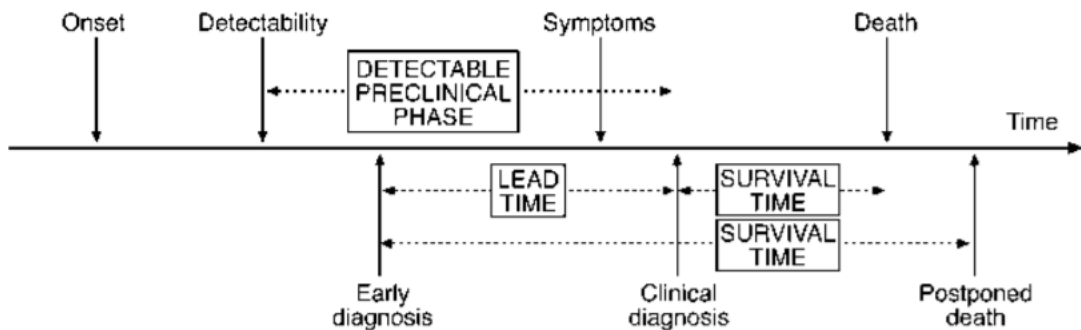
1.6.2 สามารถนำผลการวิจัยไปประยุกต์ใช้ในการพัฒนางานบริหารทางเภสัชกรรม เพื่อป้องกันหรือกำจัดปัจจัยที่นำไปสู่การดำเนินไปของโรค ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวนานขึ้น

## บทที่ 2

### การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งจะถูกกำหนดให้เป็นช่วงเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยจนกระทั่งเสียชีวิต (ดังรูปที่ 2) การประมาณการการอยู่รอดของผู้ป่วยมีความซับซ้อน โดยข้อเท็จจริงที่ผู้ป่วยบางรายเสียชีวิตนั้นสาเหตุอาจไม่สัมพันธ์กับโรคมะเร็ง หรืออาจจะยังมีชีวิตอยู่ในระหว่างการศึกษา ซึ่งจะพบว่าข้อมูลเหล่านี้จะถูกคัดออกจากการประมาณการการรอดชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษา



รูปที่ 2 แสดงธรรมชาติของการเกิดโรค

โดยทั่วไปการวัดระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยจะดูจากอัตราการรอดชีวิตหลังจากการเริ่มมาพบแพทย์ครั้งแรก ซึ่งจะอยู่ที่ประมาณ 5 ปี อัตราการรอดชีวิตจะแสดงออกมาเป็นร้อยละ ตัวอย่างเช่น อัตราการรอดชีวิตหลังจากเริ่มวินิจฉัยเป็นเวลา 5 ปี ผู้ป่วยไม่ได้เสียชีวิตทั้งหมด ซึ่งอาจเป็นการเสียชีวิตตั้งแต่เริ่มเป็นมะเร็งก็ได้ การเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นนั้นไม่มากนักและจะไม่เอามาเปรียบเทียบกับตายทั่วไป ยกตัวอย่างเช่น อัตราการรอดชีวิตระหว่างกลุ่มอายุ ตั้งแต่ผู้ป่วยสูงอายุไปจนกระทั่งเสียชีวิตด้วยสาเหตุต่าง ๆ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยวัยหนุ่มสาว<sup>(10)</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรมของระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งนั้น พบว่าหลาย ๆ การศึกษาผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายจะมีชีวิตอยู่ได้ประมาณ 4 ปี อาทิเช่น การศึกษาของ Yiqun Li และคณะ ในปี พ.ศ. 2564 ที่ทำการศึกษาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และความอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีการแพร่กระจายไปยังสมองชาวจีน เก็บข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546 จนกระทั่งถึง ปี พ.ศ. 2558 รวมระยะเวลาทั้งสิ้น 12 ปี ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายไปยังสมองร้อยละ 4.3 ค่าเฉลี่ยการติดตามของผู้ป่วยแต่ละคนตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยเท่ากับ 36.1 เดือน ซึ่งอัตราการรอดชีวิตในปีที่ 1 ร้อยละ 78.7 และปีที่ 2 ร้อยละ 48.1 โดยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายจะมีอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ประมาณ 4 ปี (44.6 เดือน) แต่หากว่าเป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายที่มีการแพร่กระจายไปยังสมองจะมีอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ 2 ปี (23.7



เดือน) และระยะของโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ชนิด *HER2*-positive และ TNBC มีความเสี่ยงสูงที่จะแพร่กระจายไปยังสมองได้<sup>(4)</sup> อีกการศึกษาของ Khalil Saleh และคณะ ในปี พ.ศ. 2564 ที่ทำการศึกษาผลกระทบของดัชนีมวลกายต่อการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย เก็บข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 จนกระทั่งถึง ปี พ.ศ. 2559 ผลการศึกษาพบว่า จากผู้ป่วย 22,463 ราย มีผู้ป่วย 12,999 รายที่มีข้อมูลดัชนีมวลกาย (Body Mass Index: BMI) ซึ่งค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายเท่ากับ  $24.9 \text{ kg/m}^2$  ผู้ที่น้ำหนักเกิน (obesity) เท่ากับร้อยละ 20 และผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์มาตรฐานเท่ากับร้อยละ 5 ซึ่งผู้ที่มีน้ำหนักเกินจะสัมพันธ์กับการเป็นผู้ป่วยใหม่ ส่วนผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยเกินไปนั้นสัมพันธ์กับการรอดชีวิต ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของการศึกษานี้ก็อยู่ที่ 4 ปี เช่นเดียวกัน โดยน้ำหนักน้อยเกินไปมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ลดลงเหลือ 2 ปีกว่า ๆ แต่ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินหรือมีภาวะอ้วน ไม่ส่งผลกับอัตราการรอดชีวิตแต่อย่างใด<sup>(5)</sup> และอีกการศึกษาของ Asrin Karimi และคณะ ในปี พ.ศ. 2564 ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการทำนายระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในเมืองเคอร์ดิสถาน ประเทศอิหร่าน ระหว่างปี พ.ศ. 2549 ถึง 2557 โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จำนวน 313 ราย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 46 ปี และมีค่าเฉลี่ยของอัตราการรอดชีวิต เท่ากับ 81 เดือน (ประมาณ 6 ปี) ซึ่งผู้ป่วยทุกรายเป็นมะเร็งเต้านมที่รวมทุกระยะ เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในการศึกษานี้ ก็พบว่าอัตราการรอดชีวิตประมาณ 4 ปี (46 เดือน) เช่นเดียวกันกับการศึกษาก่อนหน้า<sup>(11)</sup>

ส่วนการศึกษาในประเทศไทย พบว่ามีสองการศึกษาที่กล่าวถึงอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยการศึกษาแรกของแพทย์หญิงอิมใจ ชิตาพนารักษ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2562 ที่ทำการศึกษาอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในภาคเหนือของประเทศไทย พบว่าความแตกต่างในระยะแรกและระยะที่ 1 และ 2 ลดลงเล็กน้อย แต่ต่ำกว่ามากในรายที่มีการแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ และระยะที่ 3 ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับระยะแพร่กระจายซึ่งอัตราการรอดชีพอยู่ที่ประมาณ 2 ปี<sup>(7)</sup> และอีกการศึกษาหนึ่งของสมิทธิ์ สร้อยมาติ ในปี พ.ศ. 2560 ทำการศึกษาอัตราการรอดชีพและปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต พบว่า อัตราการรอดชีพ 5 ปี ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับร้อยละ 65.5 และเมื่อวิเคราะห์แยกตามระยะโรคพบว่า อัตราการรอดชีพ 5 ปี ระยะที่ 1,2,3 และ 4 เท่ากับร้อยละ 82.4, 79.2, 45.3 และ 0 ตามลำดับ อัตราการรอดชีพ 5 ปี ของมะเร็งระยะเริ่มแรกสูงกว่าระยะแพร่กระจาย (ร้อยละ 80.3 และ 43.2 ตามลำดับ;  $P < 0.001$ ) โดยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าระยะเริ่มแรก (hazard ratio=3.922;  $P < 0.001$ )<sup>(8)</sup>

## 2.2 ปัจจัยทางคุณลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

จากการทบทวนวรรณกรรมพบปัจจัยทางคุณลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิต ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย สภาวะร่างกาย (ECOG) ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย ตำแหน่งที่มะเร็งแพร่กระจาย จำนวนบริเวณที่มะเร็งแพร่กระจาย Subtype ของมะเร็งเต้านม สูตรยาเคมีบำบัด และ Targeted/ Hormonal therapy ซึ่งมีรายละเอียดของแต่ละปัจจัย ดังนี้

### 2.2.1 ปัจจัยด้านอายุ

อายุมีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น การศึกษาของ Jasmine Brandt และคณะ ในปี พ.ศ. 2558 ที่ทำการศึกษายูขณะที่ได้รับการวินิจฉัยมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี (RR: 1.40; 95% CI: 1.04-1.88) และมากกว่า 80 ปี (RR: 1.80; 95% CI: 1.45-2.25) มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่า และผู้ป่วยที่มีอายุ 50-69 ปี มีอัตราการเสียชีวิตที่มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ (40-49 ปี) เช่นเดียวกัน (RR: 2.65; 95% CI: 1.23-5.70) <sup>(12)</sup> และจากการศึกษาของ Khalil Saleh และคณะที่ทำการศึกษาในประเทศฝรั่งเศส ปี 2563 พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปขณะที่ได้รับการวินิจฉัย มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่า 1.18 เท่า (HR, 1.18; 95%CI, 1.12-1.25) <sup>(5)</sup>

### 2.2.2 ปัจจัยด้านดัชนีมวลกาย

Body Mass Index (BMI) เดิมเรียกว่าดัชนีกูเตเลต เป็นตัวชี้วัดภาวะโภชนาการในผู้ใหญ่ ถูกกำหนดให้จากน้ำหนักของบุคคลหน่วยเป็นกิโลกรัมหารด้วยกำลังสองของความสูงของบุคคลหน่วยเป็นเมตร ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) สำหรับผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 20 ปี ค่าดัชนีมวลกายถูกแบ่งออกเป็นประเภท 6 ประเภท ดังต่อไปนี้ น้ำหนักปกติ (BMI อยู่ระหว่าง 18.5-24.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), น้ำหนักน้อยกว่าปกติ (BMI < 18.5  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), น้ำหนักเกินมาตรฐาน (BMI อยู่ระหว่าง 25.0-29.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), ผู้ที่มีภาวะโรคอ้วน ระดับที่ 1 (BMI อยู่ระหว่าง 30.0-4.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), ผู้ที่มีภาวะโรคอ้วน ระดับที่ 2 (BMI อยู่ระหว่าง 35.0-39.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) และผู้ที่มีภาวะโรคอ้วน ระดับที่ 3 (BMI > 40.0  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) <sup>(13)</sup>

ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่าดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายต่ำ (underweight) มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น การศึกษาของ Khalil Saleh ในปี 2563 ที่แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามน้ำหนัก พบว่า ผู้ที่มีน้ำหนักน้อยกว่าปกติ มีอัตราการรอดชีวิตต่ำที่สุด อยู่ที่ 33 เดือน (HR 1.14, 95%CI, 1.02-1.28), ผู้ที่มีน้ำหนักปกติ มีอัตราการรอดชีวิต 47 เดือน (HR 1), ผู้ที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน มีอัตราการรอดชีวิต 49 เดือน

(HR 0.97, 95%CI, 0.91-1.02), และผู้ที่มีภาวะโรคอ้วน ที่มี BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> ขึ้นไป มีอัตราการรอดชีวิต 48 เดือน (HR 0.98, 95%CI, 0.91-1.04) <sup>(5)</sup>

### 2.2.3 ปัจจัยด้านสภาวะร่างกายของผู้ป่วยมะเร็ง

สภาวะร่างกายของผู้ป่วยมะเร็ง นิยมประเมินโดยใช้ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ที่ช่วยอธิบายระดับการทำงานของผู้ป่วยในแง่ของความสามารถในการดูแลตัวเอง การทำกิจกรรมประจำวัน และความสามารถทางกายภาพ (เช่น การเดิน การทำงาน ฯลฯ) โดยจะประเมินเป็นคะแนนตามสภาวะของผู้ป่วย (ดังตารางที่ 2) ซึ่งหากผู้ป่วยมีสภาวะร่างกายที่ดี คะแนน ECOG จะอยู่ที่ 0-2 โดยทั่วไปจะพิจารณาให้การรักษาตามมาตรฐาน ได้แก่ การผ่าตัด เคมีบำบัด หรือรังสีรักษา ซึ่งขึ้นอยู่กับมะเร็งแต่ละชนิด แต่ในทางกลับกันหากผู้ป่วยมีสภาวะร่างกายที่ไม่แข็งแรง คะแนน ECOG อยู่ที่ 3-4 การรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะเป็นการรักษาแบบประคับประคอง (supportive care) <sup>(14-16)</sup>

ตารางที่ 2 แสดงการประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วยมะเร็งโดยใช้ ECOG score

Grade	ECOG performance status
0	ผู้ป่วยสามารถปฏิบัติตัวได้ตามปกติ ไม่มีอาการของโรค
1	ผู้ป่วยปฏิบัติตัวได้ตามปกติ มีอาการแสดงของโรคน้อย
2	มีข้อจำกัดในการปฏิบัติกิจกรรม และมีอาการแสดงของโรค
3	ช่วยเหลือตัวเองได้น้อยลง อยู่บนเตียง > 50% ของเวลา 1 วัน
4	ช่วยเหลือตัวเองได้น้อยมาก ใช้เวลาทั้งวันอยู่บนเตียง
5	เสียชีวิต

การศึกษาของ Helene Svensson และคณะ ในปี 2554 พบว่าปัจจัยด้านการประเมินสภาวะร่างกายมีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (HR 0.98, 99%CI 0.89 –1.08) <sup>(17)</sup> อีกการศึกษาของ Catherine Beauchemin และคณะ ที่วิเคราะห์สหสัมพันธ์ระหว่างค่ามัธยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบต่อระยะปลอดเหตุการณ์การแพร่กระจายกับการรอดชีวิต ผลพบว่า สภาวะร่างกายก็มีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายเช่นเดียวกัน ( $p \leq 0.01$ ) <sup>(18)</sup>

## 2.2.4 ปัจจัยทางด้านระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย

ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย (time to MBC) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งครั้งแรกจนกระทั่งได้รับการวินิจฉัยอีกครั้งว่าเป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย โดยการศึกษาของ Elisa Gobbini และคณะ ในปี 2561 พบว่าปัจจัยด้านระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัยมีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (HR 0.98 [95% CI, 0.97 - 1.00],  $p=0.01$ )<sup>(19)</sup> อีกการศึกษาของ Khalil Saleh ในปี 2563 ก็ศึกษาระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมจนกระทั่งระยะแพร่กระจาย โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ <6 เดือน, 6-24 เดือน, 24-60 เดือน และ >60 เดือน ผลการศึกษาพบข้อมูลว่า ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัยตั้งแต่เป็นมะเร็งเต้านมจนกระทั่งระยะแพร่กระจาย เท่ากับ 6-24 เดือน (HR: 2.53; 95% CI, 2.34 - 2.74) นั้นมีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต<sup>(5)</sup>

## 2.2.5 ปัจจัยทางด้านจำนวนและตำแหน่งที่มะเร็งแพร่กระจาย

การแพร่กระจายของมะเร็งเป็นกระบวนการที่เซลล์มะเร็งกระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย และพบว่ามีสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต เซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติในการแพร่กระจายเนื่องจากการที่เซลล์มะเร็งสามารถเคลื่อนที่ออกจากมะเร็งต้นกำเนิด (primary tumor) โดยผ่านทางหลอดเลือดและน้ำเหลืองไปสู่อวัยวะอื่น และบุกรุกทำลายทำให้เกิดความเสียหายต่ออวัยวะเหล่านั้น การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งประกอบด้วยหลายขั้นตอน ได้แก่ 1) เซลล์มะเร็งหลุดออกจากอวัยวะต้นกำเนิด 2) เซลล์มะเร็งบุกรุกเข้าสู่เยื่อฐาน (basement membrane) และมาตริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix; ECM) และเข้าสู่หลอดเลือดและน้ำเหลือง 3) เซลล์มะเร็งแพร่กระจายอยู่ในระบบเลือดและน้ำเหลือง 4) เซลล์มะเร็งเคลื่อนที่ออกจากระบบเลือดหรือน้ำเหลืองและบุกรุกไปยังอวัยวะอื่น และ 5) เซลล์มะเร็งเจริญต่ออย่างอวัยวะเป้าหมายใหม่<sup>(20, 21)</sup> อวัยวะที่มีการแพร่กระจายของโรคไปมากที่สุดคือ ปอด ตับ กระดูก สมอง และต่อมหมวกไต เป็นต้น ในขณะที่ตาต่อมใต้สมอง (pituitary gland) และระบบทางเดินอาหาร เป็นอวัยวะที่พบอุบัติการณ์การแพร่กระจายของมะเร็งได้น้อย ปัจจุบันมีการวิจัยจำนวนมากมุ่งเน้นไปที่การยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมดังกล่าวเพื่อป้องกันการเจริญเติบโตและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง

จากการทบทวนวรรณกรรม การศึกษาของ Khalil Saleh ในปี 2563 พบว่าปัจจัยด้านตำแหน่งที่มะเร็งแพร่กระจายมีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ซึ่งจำนวนบริเวณที่มีการแพร่กระจายมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ตำแหน่งนั้น จะมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (HR, 1.45; 95%CI, 1.36 - 1.54) อีกทั้งในส่วนบริเวณของการแพร่กระจายได้แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ การแพร่กระจายไปยังกระดูก อวัยวะภายใน และที่ไม่ใช่ อวัยวะภายใน ผลพบว่าการแพร่กระจายไปยังอวัยวะภายในนั้นมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (HR, 1.90; 95% CI, 1.76 - 2.06)<sup>(5)</sup> อีกการศึกษาของ Yiqun Li ในปี 2563 ก็แบ่งข้อมูลตำแหน่งใน

การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมออกเป็น การแพร่กระจายไปยังกระดูก ตับ และปอด ผลพบว่า การแพร่กระจายไปที่ทั้ง 3 ตำแหน่งจะมีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ (OR = 3.23; 95%CI 1.52 - 6.87;  $p = 0.002$ )<sup>(4)</sup> ส่วนอีกการศึกษาของ Asrin Karimi พบว่าในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมอง จะมีโอกาสในการรอดชีวิตต่ำ และมีความเสี่ยงสูงมากที่จะเสียชีวิต (HR=16.56; 95%CI=7.01-39.09)<sup>(11)</sup> และการศึกษาของสมิทธิ สร้อยมาติ ในปี พ.ศ. 2560 พบว่า การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นนั้นมีผลต่ออัตราการรอดชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่มะเร็งมีการแพร่กระจายมีความเสี่ยง (adjusted HR) สูงเป็น 2.72 ( $P < 0.001$ ) เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น<sup>(8)</sup>

### 2.2.7 ปัจจัยทางด้านชนิดของมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมสามารถแบ่งชนิดตาม molecular subtype ได้เป็น 5 ชนิด คือ Luminal A, Luminal B, HER2, basal-like และกลุ่ม normal-like ดังแสดงในตารางที่ 2 กลุ่ม basal-like เป็นกลุ่มที่ไม่มี molecular หรือการแสดงออกของ receptor ไม่ว่าจะเป็น estrogen, progesterone หรือ HER2 ร่วมกับมีการ expression ที่สูงของ c-Kit , myoepithelial cytokeratins 5, 6, 17 และ HER1 ซึ่งในทางปฏิบัติทั่วไป basal-like คือกลุ่มที่มีผลตรวจ immunohistochemistry กับ ER, PR, HER2 เป็นลบ จึงเรียกว่า triple negative หรือทั้งสามตัวเป็นลบ<sup>(22)</sup>

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของมะเร็งเต้านม

Intrinsic subtype	IHC status	Grade	Outcome	Prevalence
Luminal A	[ER+   PR+] HER2-KI67-	1 2	Good	23.7% [p1][10]
Luminal B	[ER+   PR+] HER2-KI67+	2 3	Intermediate	38.8% [p1][10]
	[ER+   PR+] HER2+KI67+		Poor	14% [p1][10]
HER2 over expression	[ER-   PR-] HER2+	2 3	Poor	11.2% [p1][10]
Basal	[ER-   PR-] HER2-, basal marker	3	Poor	12.3% [p1][10]
Normal like	[ER+   PR+] HER2-KI67-	1 2 3	Intermediate	7.8% [p2][15]

มะเร็งเต้านมชนิดที่ไม่มีตัวตอบรับกับฮอร์โมนหรือยีนส์ HER2 หรือ triple negative (TNBC) มีสัดส่วนประมาณ 15-20% ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด ซึ่งเป็นลักษณะที่รุนแรง ส่งผลให้มะเร็งเต้านมชนิดนี้มีการพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุดเทียบกับชนิดอื่น ๆ มะเร็งเต้านมชนิดนี้มักมีความ

เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่อายุน้อย มี BRCA1 mutation, เชื้อชาติแอฟริกัน มีลักษณะทางพยาธิที่รุนแรง เช่น พบลักษณะ tumor necrosis, มีอัตราการแบ่งตัวที่สูง high grade โดยการพยากรณ์โรคที่แย่นั้น อาจไม่ขึ้นกับระยะของโรคเสมอไป คือแม้จะเป็นมะเร็งระยะเริ่มแรก แต่ก็มีพยากรณ์โรคที่แย่มาก มีหลายการศึกษาที่ระบุว่ามะเร็งเต้านมชนิดนี้มีโอกาสที่จะมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ได้มากกว่าชนิดอื่น และโอกาสการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence rate : LRR ) มักเกิดขึ้นเร็วกว่าชนิดอื่น และมักมาพร้อม ๆ กับการแพร่กระจายไปที่อื่น (distant metastasis) <sup>(23)</sup>

จากการจำแนกชนิดของเซลล์มะเร็งมีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ซึ่งการศึกษาในของ Patrick Joseph O'Shea และคณะ ในปี 2564 พบว่ามะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวตอบรับกับฮอร์โมนหรือยีนส์ HER2 มีความสัมพันธ์ในการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายได้ (HR = 0.62; 95%CI = 0.36-1.06,  $p = 0.082$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี ER+, PR+ (HR = 1.49; 95%CI = 0.35-6.23,  $p = 0.59$ ) และ triple-negative (HR = 0.92; 95%CI = 0.54-1.57,  $p = 0.77$ ) <sup>(24)</sup> ส่วนการศึกษาของ Khalil Saleh ในปี 2563 พบว่าในกลุ่มมะเร็งเต้านมชนิด TNBC subtype จะมีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต (HR = 1.24 [95%CI, 0.99-1.6]) เมื่อเปรียบเทียบกับ HR+, HER2- และ HER2+ (5) ส่วนการศึกษาของ Yiqun Li ในปี 2563 ก็พบว่าปัจจัยด้านชนิดของมะเร็งเต้านมมีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดย HER2-positive subtype (OR = 2.38; 95%CI 1.40-4.04;  $p < 0.0001$ ) และ TNBC subtype (OR = 1.89; 95%CI 1.02-3.51;  $p = 0.005$ ) <sup>(4)</sup> และการศึกษาของ อิมใจ ชิตาพนารักษ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2562 พบว่า สำหรับผลการวิเคราะห์การอยู่รอดของผู้ป่วยแบ่งตาม molecular subtypes ต่าง ๆ พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม luminal B และกลุ่ม triple negative มีระยะเวลาการอยู่รอดสั้นกว่ากลุ่ม luminal A ( $p < 0.05$ ) ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม HER2 positive มีระยะเวลาการอยู่รอดสั้นกว่ากลุ่ม luminal A แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.169$ ) <sup>(7)</sup>

## 2.2.8 ปัจจัยทางด้านสูตริยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

การให้ยาเคมีบำบัดเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยยาเคมีบำบัดนั้นจะทำลายเซลล์ที่เติบโตอย่างรวดเร็วทั่วร่างกายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ ยาเคมีบำบัดจะมีผลกับการส่งต่อข้อมูลภายในยีนที่เรียกว่า DNA (deoxyribonucleic acid) ซึ่งยีนจะเป็นตัวกำหนดเซลล์มะเร็งว่าจะเติบโตและแบ่งตัวอย่างไรและเมื่อใด การให้ยาเคมีบำบัดนั้นจึงเป็นขัดขวางวงจรชีวิตของเซลล์มะเร็งนั่นเอง โดยยาเคมีบำบัดมีหลายประเภทที่ใช้รักษามะเร็งเต้านม

ระยะแพร่กระจายได้ ซึ่งวิธีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนี้มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

จากการทบทวนวรรณกรรมวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network® ปี 2022 (NCCN guideline)<sup>(25)</sup> ซึ่งเป็นเครือข่ายความร่วมมือของศูนย์มะเร็ง ประเทศสหรัฐอเมริกา สามารถจำแนกแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายโดยการใช้ยาเคมีบำบัด สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กรณี ดังนี้

### 2.2.8.1 กรณีที่มี HER2 negative

2.2.8.1.1 สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ (Preferred regimen) มีดังต่อไปนี้

- ยากลุ่ม Anthracycline ได้แก่ Doxorubicin, Liposomal doxorubicin
- ยากลุ่ม Taxane ได้แก่ Paclitaxel
- ยากลุ่ม Anti-metabolites ได้แก่ Capecitabine, Gemcitabine
- ยากลุ่ม Microtubule inhibitors ได้แก่ Vinorelbine, Eribulin
- สำหรับผู้ป่วย TNBC ควรได้รับ Sacituzumab govitecan-hziy
- สำหรับผู้ป่วย germline BRCA 1/2 mutation ควรได้รับ targeted therapy ได้แก่ Olaparib
- สำหรับผู้ป่วย TNBC และ germline BRCA 1/2 mutation ควรได้รับยากลุ่ม Platinum ได้แก่ Carboplatin, Cisplatin
- สำหรับผู้ป่วย PD-L1-positive TNBC ควรได้รับ targeted therapy ได้แก่ Pembrolizumab + chemotherapy (Albumin-bound paclitaxel, Paclitaxel หรือ Gemcitabine และ Carboplatin)

2.2.8.1.2 สูตรยาเคมีบำบัดอื่น ๆ ที่สามารถใช้ได้ มีดังนี้

- Cyclophosphamide
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Epirubicin

2.2.8.1.3 สูตรยาเคมีบำบัดที่สามารถใช้ได้บางกรณี มีดังนี้

- AC (Doxorubicin/ Cyclophosphamide)
- EC (Epirubicin/ Cyclophosphamide)
- CMF (Cyclophosphamide/ Methotrexate/ Fluorouracil)

- Docetaxel/Capecitabine
- Gemcitabine/Carboplatin
- Carboplatin + Paclitaxel หรือ Albumin-bound paclitaxel

### 2.2.8.2 กรณีที่มี HER2 positive

#### 2.2.8.2.1 First line มี 2 สูตรการรักษา ได้แก่

- Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (Preferred regimen)
- Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel (Preferred regimen)

#### 2.2.8.2.2 Second line ได้แก่ Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)

#### 2.2.8.2.3 Third line and beyond มี 8 สูตรการรักษา ได้แก่

- Trastuzumab + Docetaxel หรือ Vinorelbine
- Trastuzumab + Paclitaxel ± Carboplatin
- Capecitabine + Trastuzumab หรือ Lapatinib
- Trastuzumab + Lapatinib (without cytotoxic therapy)
- Trastuzumab + other agents

จากการทบทวนวรรณกรรม การศึกษาของ Rashmi K. Murthy และคณะ ในปี 2563 พบว่า ใน HER2CLIMB trial หากใช้ยา tucatinib ร่วมกับ trastuzumab และ capecitabine จะสามารถลด 1-year central nervous system (CNS) progression-free survival (PFS) ได้ 68% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ในระยะเวลา 9.9 เดือน กับ 4.2 เดือน (HR = 0.32; 95%CI: 0.22-0.48;  $p < 0.0001$ )<sup>(26)</sup> นอกจากนี้ยาในกลุ่ม Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง kinase หลายชนิด หรือ multi-target kinase inhibitor ยกตัวอย่าง เช่น lapatinib และ pyrotinib ก็ออกฤทธิ์ได้ดีในผู้ป่วยที่มีภาวะแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมอง<sup>(27, 28)</sup>

และจากการศึกษาของ Yiqun Li ในปี 2563 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ที่มีภาวะแพร่กระจายไปยังสมอง ชนิด HER2 positive มากกว่า 50% ที่แพทย์เลือกใช้ยาในกลุ่ม TKI ในการรักษา ผลพบว่า ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยาวนานขึ้น (44.9 vs 35.4 months,  $p = 0.09$ )<sup>(4)</sup>



## 2.2.9 ปัจจัยทางด้าน Targeted/ Hormonal ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

Targeted cancer therapy เป็นการใช้ยาหรือสารบางตัวที่ไปยับยั้งการเจริญเติบโต และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง โดยเป้าหมายคือ โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณระดับเซลล์ที่มีผลกระทบต่อกระบวนการแบ่งตัว การเคลื่อนที่ การตอบสนองกับสิ่งกระตุ้นจากภายนอก หรือแม้แต่การตายของเซลล์เอง ซึ่งผลจากกระบวนการเหล่านี้จะมีผลทำให้เกิดการหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง และบางครั้งจะไปกระตุ้นให้เซลล์ มะเร็งตายโดยตัวของมันเองโดยกระบวนการที่เรียกว่า “apoptosis” นอกจากนี้ยังสามารถทำให้เซลล์มะเร็งตายโดยทางอ้อมโดยไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มาทำลาย หรือ กระตุ้นการส่งสารเคมีที่เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งมาทำลายเซลล์มะเร็ง ดังนั้นการพัฒนา targeted therapy จึงเป็นการหากลยุทธ์เพื่อที่จะหาว่าเป้าหมายใดที่เป็นตัวกุญแจสำคัญต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ และการอยู่รอดของเซลล์นั่นเอง เมื่อพิจารณาในระดับโมเลกุล หรือ การเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์แล้ว targeted cancer therapy นั้นมีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษามะเร็งด้วยวิธีอื่น ๆ รวมไปถึงการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือ การฉายแสง <sup>(29)</sup> ซึ่งนอกจากนี้การรักษาด้วยวิธีนี้ยังมีความปลอดภัยกับเซลล์ปกติในร่างกายอีกด้วย ในปัจจุบันมี targeted cancer therapy หลายตัวที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศอเมริกา แต่ก็ยังมีอีกหลายตัวที่ยังคงอยู่ในขั้นตอนการวิจัยซึ่งมีตั้งแต่ระดับการศึกษาในสัตว์ไปจนถึงการศึกษาในคน ในการวิจัยเหล่านี้มีทั้งการวิจัยเพื่อใช้ในการรักษาโดยใช้ยา molecularly targeted drug เพียงตัวเดียว หรือ ใช้รักษาควบคู่ไปกับยา molecularly targeted drug ตัวอื่น หรือคู่ไปกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น ยาเคมีบำบัด เป็นต้น <sup>(30)</sup>

### 2.2.9.1 การใช้ยากลุ่ม Targeted therapy

จากการทบทวนวรรณกรรมวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup> ปี 2022 (NCCN guideline) <sup>(25)</sup> พบว่า แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยใช้ targeted therapy แนะนำให้ใช้ (Preferred regimen) มีดังต่อไปนี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 6 แบบ ดังนี้

- 2.2.9.1.1 สำหรับผู้ป่วย germline BRCA 1/2 mutation ควรได้รับ targeted therapy ได้แก่ Olaparib, Talazoparib
- 2.2.9.1.2 สำหรับผู้ป่วย PIK3CA activating mutation ควรได้รับยา Alpelisib + Fulvestrant
- 2.2.9.1.3 สำหรับผู้ป่วย PD-L1-positive TNBC ควรได้รับ targeted therapy ได้แก่ Pembrolizumab + chemotherapy

(Albumin-bound paclitaxel, Paclitaxel หรือ Gemcitabine และ Carboplatin)

2.2.9.1.4 สำหรับผู้ป่วย NTRK fusion ควรได้รับ targeted therapy ได้แก่ Larotrectinib, Entrectinib

2.2.9.1.5 สำหรับผู้ป่วย MSI-H/dMMR ควรได้รับ targeted therapy ได้แก่ Pembrolizumab, Dostarlimab-gxly

2.2.9.1.6 สำหรับผู้ป่วย TMB-H (>10 mut/mb) ควรได้รับยา Pembrolizumab

และแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network® ปี 2022 (NCCN guideline) <sup>[25]</sup> พบว่า แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยการใช้ Hormonal therapy สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 แบบ ดังนี้

### 2.2.9.2 การใช้ Hormonal therapy ที่แนะนำให้ใช้ มีดังต่อไปนี้

#### 2.2.9.2.1 กรณีที่ HER2 negative

First line therapy

- Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib)
- Selective ER down-regulation (Fulvestrant) + non steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole)

- Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib)

Secondary and Subsequent line therapy

- Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib)
- สำหรับผู้ป่วย PIK3CA activating mutation ควรได้รับยา Alpelisib + Fulvestrant
- Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)

#### 2.2.9.2.2 กรณีที่ HER2 positive

- Aromatase inhibitor + trastuzumab
- Aromatase inhibitor + lapatinib

- Aromatase inhibitor + lapatinib + trastuzumab
- Fulvestrant + trastuzumab
- Tamoxifen + trastuzumab

จากการศึกษาของอิมใจ ชิตาพนารักษ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2562 พบว่า ปัจจัยด้านการได้รับ Targeted หรือ Hormonal ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายมีความสัมพันธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยในปี 2549-2553 กับ 2554-2558 (HR=0.85 ( $p=0.014$ ) และ HR=0.70 ( $p<0.001$ ) ตามลำดับ<sup>(7)</sup>



## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

เนื้อหาในบทนี้กล่าวถึงรายละเอียดของการดำเนินการวิจัย โดยแบ่งเนื้อหาเป็น 6 ส่วน ได้แก่ 3.1 รูปแบบการวิจัย 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง 3.3 วิธีดำเนินการวิจัย 3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย 3.5 การเก็บข้อมูล และ 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) โดยใช้ข้อมูลย้อนจากเวชระเบียนของผู้ป่วย (retrospective chart review)

#### 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

##### 3.2.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลศิริราช

##### 3.2.2 กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่เข้ารับการรักษาโรคมะเร็งตั้งแต่เริ่มต้นการรักษาลำดับที่ 1 (first line therapy) ณ โรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าร่วมการวิจัย

##### เกณฑ์การคัดอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

1. เป็นผู้ป่วยเพศหญิง
2. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย
4. ได้เริ่มการรักษามะเร็งเต้านมที่โรงพยาบาลศิริราช ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559

##### เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่แพทย์ส่งต่อไปรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลอื่น
2. ผู้ป่วยที่ไม่กลับมาพบแพทย์ตามนัด โดยที่ไม่สามารถติดตามได้ทั้งจากการโทรศัพท์หรือด้วยการสืบค้นข้อมูลทะเบียนราษฎร์
3. ข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์

### 3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ในการวิจัยครั้งนี้ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย โดยใช้สถิติวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) ซึ่งมีหลักการคำนวณหาขนาดตัวอย่าง (N)<sup>(31)</sup> คือ

$$N > 30p; \text{ เมื่อ } p = \text{จำนวนตัวแปร/ปัจจัยที่ต้องการศึกษา}$$

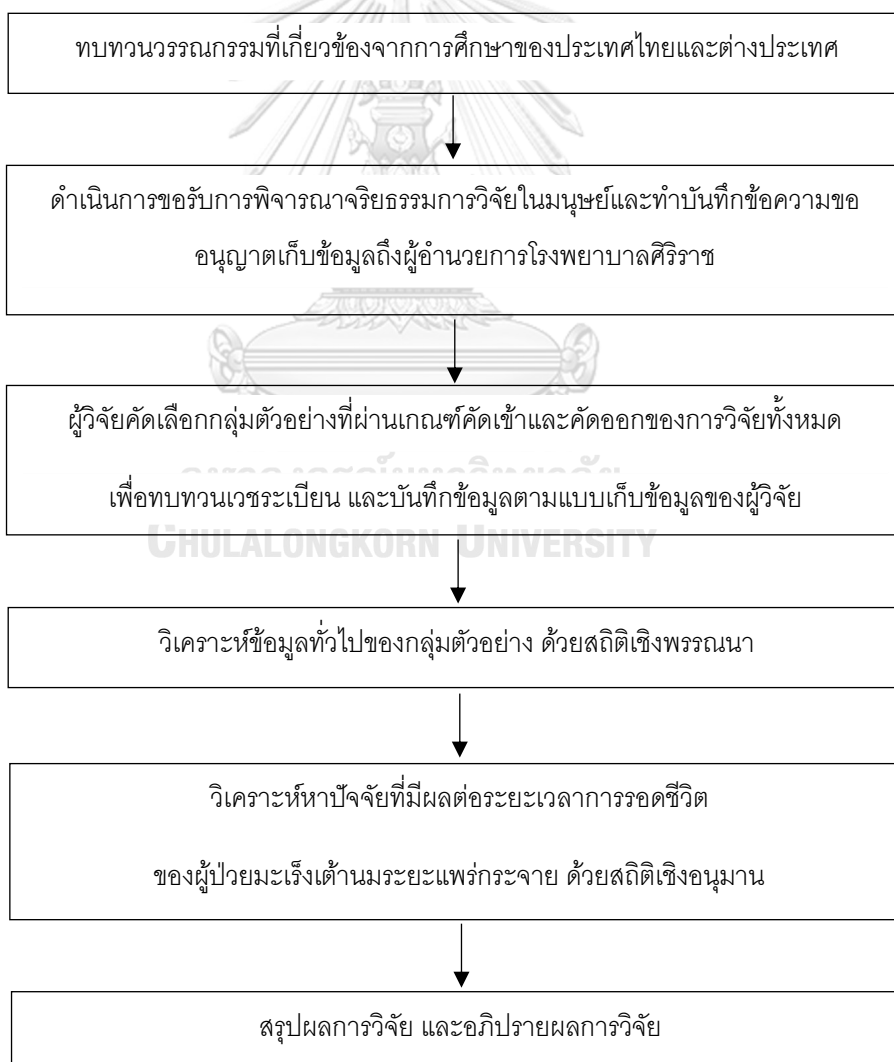
$$30 \times 9 \text{ ปัจจัย} = 270 \text{ ราย}$$

จากข้อมูลของโอกาสรอดชีวิตที่ 5 ปี คิดเป็น 50%

ดังนั้น ในการศึกษานี้จะต้องใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย  $270/0.5$  เท่ากับ 540 ราย

### 3.3 วิธีดำเนินการวิจัย

#### ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย



## ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

- 1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย และปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย จากการศึกษาของประเทศไทยและต่างประเทศ
- 1.2 ดำเนินการขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เพื่อเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลศิริราช และจัดทำบันทึกข้อความขออนุญาตถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาลศิริราช
- 1.3 เมื่อผ่านการรับรองจริยธรรมและได้รับอนุญาตแล้ว ติดต่อประสานงานเพื่อขออนุญาตกับหัวหน้าฝ่ายการพยาบาล และหน่วยงานอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยชี้แจงวัตถุประสงค์ รายละเอียดของโครงการวิจัย การดำเนินการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน และข้อมูลผู้ป่วยที่บันทึกโดยทีมดูแลมาใช้ในการวิจัย

## ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

- 2.1 ผู้วิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกและคัดออกของการวิจัยทั้งหมด ในช่วงเวลาการศึกษา  
กำหนด
- 2.2 ผู้วิจัยเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องทั้งหมดจากเวชระเบียน และฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลศิริราช ตามแบบบันทึกข้อมูล รวมถึงผลตรวจร่างกายของแพทย์ บันทึกทางการพยาบาล และบันทึกการบริหารทางเภสัชกรรม (ถ้ามี) ในประเด็นต่าง ๆ ดังนี้
  - ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย และสภาวะร่างกาย
  - ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่การได้รับวินิจฉัยมะเร็งเต้านม ตำแหน่งบริเวณที่แพร่กระจาย จำนวนบริเวณที่แพร่กระจาย สูตรยาเคมีบำบัด และการได้รับ Targeted/ Hormonal therapy
- 2.3 ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล และเตรียมวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธีทางสถิติ

## **3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย**

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยเป็นแบบบันทึกการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย ดังเอกสารแนบในภาคผนวก

### 3.5 การเก็บข้อมูล

จะเก็บข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างดังนี้

- ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อันได้แก่ อายุ เพศ
- ส่วนที่ 2 ข้อมูลระยะของโรคมะเร็งและเวลาที่เริ่มการรักษา
- ส่วนที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของกลุ่มตัวอย่าง อันได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่การได้รับวินิจฉัยมะเร็งเต้านม ตำแหน่งบริเวณที่แพร่กระจาย จำนวนบริเวณที่แพร่กระจาย สูตรยาเคมีบำบัด และการได้รับ Targeted/ Hormonal therapy
- ส่วนที่ 4 ข้อมูลเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

ขั้นตอนการวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 28.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok Thailand)

3.6.1 วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ตามลักษณะของข้อมูล

3.6.2 วิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย ด้วยสถิติเชิงอนุมาน ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงสมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ

สมมติฐาน	ชนิดของตัวแปร	สถิติที่ใช้ทดสอบ
1. อายุ $\geq 65$ ปี ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: อายุ (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)	Kaplan-Meier survival และ log-rank test ใช้ Cox's proportional hazards model โดยแสดงค่าเป็น Hazard ratio (HR) และใช้ค่า $p$ ที่ 0.05 เป็นนัยสำคัญทางสถิติ
2. ดัชนีมวลกาย $< 18.5$ kg/m <sup>2</sup> ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: ดัชนีมวลกาย (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)	
3. สภาวะร่างกาย (ECOG) $\geq 2$ ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: สภาวะร่างกาย (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)	

สมมติฐาน	ชนิดของตัวแปร	สถิติที่ใช้ทดสอบ
4. ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย ระหว่าง 6-24 เดือน ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)	
5. ตำแหน่งที่แพร่กระจาย ถ้าเป็น visceral metastasis ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: ตำแหน่งที่แพร่กระจาย (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)	
6. จำนวนบริเวณที่แพร่กระจาย $\geq 3$ ตำแหน่ง ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: จำนวนบริเวณที่แพร่กระจาย (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)	
7. ชนิดของมะเร็งเต้านม ถ้าเป็นชนิด TNBC ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตลดลง	ตัวแปรต้น: ชนิดของมะเร็งเต้านม (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)	
8. สูตรยาเคมีบำบัด: การให้สูตร taxanes ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น	ตัวแปรต้น: สูตรยาเคมีบำบัด (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)	
9. การรักษาด้วยยากกลุ่ม Targeted/ Hormonal ทำให้ระยะเวลาการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น	ตัวแปรต้น: Targeted/ Hormonal therapy (ตัวแปรกลุ่ม) ตัวแปรตาม: ระยะเวลาการรอดชีวิต (ตัวแปรต่อเนื่อง)	

### ข้อจำกัดในงานวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

งานวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วย ศูนย์มะเร็ง โรงพยาบาลศิริราช อาจมีข้อมูลที่มีความไม่สมบูรณ์ของเวชระเบียน จึงอาจจะเป็นข้อจำกัดของการศึกษาได้



## การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน

ตารางที่ 5 แสดงระยะเวลาในการดำเนินการวิจัย

กิจกรรม	ช่วงเวลาในการดำเนินการวิจัย						
	มิ.ย.-ส.ค. 64	ก.ย.-พ.ย. 64	ธ.ค. 64	ม.ค. 65	ก.พ. 65	มี.ค-เม.ย. 65	พ.ค. 65
<b>ก่อนการดำเนินงานวิจัย</b>							
- ทบทวนวรรณกรรม	↔						
- เขียนโครงร่างวิทยานิพนธ์	↔						
- สอบโครงร่างวิทยานิพนธ์			↔				
- ยื่นขอรับการพิจารณาต่อ กรรมการจริยธรรมการวิจัย						↔	
<b>ระหว่างดำเนินงานวิจัย</b>							
- เก็บรวบรวมข้อมูล							↔
- ตรวจสอบความถูกต้อง							↔
- วิเคราะห์ข้อมูล							↔
<b>อภิปรายและ สรุปผลการวิจัย</b>							↔
<b>นำเสนอผลการวิจัย</b>							↔

## รายละเอียดงบประมาณที่ใช้จ่ายในการวิจัย

ตารางที่ 6 แสดงรายละเอียดงบประมาณที่ใช้จ่ายในการวิจัย

ค่าใช้จ่าย	รายละเอียด	จำนวนเงิน
ค่าอุปกรณ์ในการบันทึกข้อมูล เช่น ปากกา ดินสอ	ชุดละ 10 บาท จำนวน 5 ชุด	50 บาท
ค่าพิมพ์รายงาน/จัดทำรายงาน	แผ่นละ 2 บาท และจัดทำ รูปเล่มรายงาน จำนวน 1 เล่ม	500 บาท
<b>รวมค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น</b>		<b>550 บาท</b>

## บทที่ 4 ผลการศึกษา

### ข้อมูลทั่วไป

จากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมในช่วงเวลาดังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 4,025 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย จำนวน 790 ราย ในจำนวนนี้จัดเป็นผู้สูงอายุที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป 153 ราย (ร้อยละ 19.4) ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย คือ  $22.8 \pm 4.53$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร ผู้ป่วย 317 ราย (ร้อยละ 40.1) มีน้ำหนักตัวอยู่ในช่วงปกติ ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยหรือ 399 ราย (ร้อยละ 50.5) เป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิด luminal A ส่วนใหญ่ร้อยละ 70.8 โรคมะเร็งมีการแพร่กระจายไปที่กระดูก ด้านการรักษาผู้ป่วย 578 ราย (ร้อยละ 73.1) ได้รับยาเคมีบำบัด โดยสูตรยาเคมีบำบัดที่มีการใช้ลำดับมากที่สุดได้แก่ สูตรที่มียาในกลุ่ม anthracycline เป็นพื้นฐาน พบถึงร้อยละ 67.1 สำหรับข้อมูลพื้นฐานประชากรอื่นที่เกี่ยวข้องแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะประชากร	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ผู้ป่วยทั้งหมด	790	100
อายุ (ปี)		
ค่าเฉลี่ย (median $\pm$ IQR)	54 $\pm$ 11.8	
< 65 ปี	637	80.6
$\geq$ 65 ปี	153	19.4
ดัชนีมวลกาย, kg/m <sup>2</sup>	CHULALONGKORN UNIVERSITY	
ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	22.8 $\pm$ 4.5	
น้ำหนักน้อยหรือผอม (<18.5)	129	16.3
น้ำหนักปกติ (18.5-22.9)	317	40.1
น้ำหนักเกิน (23-24.9)	134	17.0
โรคอ้วนระดับที่ 1 (25-29.9)	160	20.3
โรคอ้วนระดับที่ 2 (>30)	50	6.3
ปีที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย		
ปี พ.ศ. 2555	121	15.3
ปี พ.ศ. 2556	160	20.3

ลักษณะประชากร	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ปี พ.ศ. 2557	176	22.3
ปี พ.ศ. 2558	173	21.9
ปี พ.ศ. 2559	160	20.3
ประเภทสิทธิประกันสุขภาพ		
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	291	36.8
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ/สวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น	236	29.9
ชำระเงินเอง	219	27.7
ประกันสังคม	44	5.6
ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย (mean, months)		
< 6 เดือน	441	55.8
6-24 เดือน	144	18.2
≥ 24 เดือน	205	25.9
ประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านม		
Luminal A (ER+PR+)	399	50.5
Luminal B (ER+PR+HER2+)	164	20.8
HER2+	76	9.6
Triple-negative	151	19.1
Hormone receptor status		
เป็นลบ	227	28.7
เป็นบวก	563	71.3
HER2-status		
เป็นลบ	472	59.7
เป็นบวก	277	35.1
ไม่ทราบ	41	5.2
จำนวนของตำแหน่งที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจาย		
1 ตำแหน่ง	287	36.3
2 ตำแหน่ง	286	36.2
> 3 ตำแหน่ง	217	27.5
อวัยวะที่มะเร็งมีการแพร่กระจาย		

ลักษณะประชากร	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
แพร่กระจายไปยังกระดูกและเนื้อเยื่อ		
ไม่ใช่	231	29.2
ใช่	559	70.8
แพร่กระจายไปยังอวัยวะภายใน		
แพร่กระจายไปยังปอด		
ไม่ใช่	349	44.3
ใช่	441	55.7
แพร่กระจายไปยังตับ		
ไม่ใช่	495	62.7
ใช่	295	37.3
แพร่กระจายไปยังสมอง		
ไม่ใช่	658	83.3
ใช่	132	16.7
การรักษาด้วยยาที่ผู้ป่วยได้รับ		
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) (n=790)		
ไม่ใช่	212	26.8
ใช่	578	73.1
การรักษาด้วยยาฮอร์โมน (Hormonal therapy) (n=561)		
ไม่ใช่	166	29.6
ใช่	395	70.4
การรักษาด้วยยามุ่งเป้า (Targeted therapy) (n=276)		
ไม่ใช่	208	75.4
ใช่	68	24.6
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (n = 578)		
Anthracycline-based regimen	388	67.1
Taxanes	118	20.4
Capecitabine	53	9.2
Other	19	3.3
กลุ่มยาฮอร์โมน (n = 395)		

ลักษณะประชากร	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
Tamoxifen	241	61.0
Letrozole	189	47.8
Other (Megestrol acetate และ Anastrozole)	52	13.2
กลุ่มยามุ่งเป้า (n = 68)		
Trastuzumab	66	97.1
Other (Pertuzumab และ Lapatinib)	15	22.1

จากข้อมูลในตารางที่ 7 จะพบว่ายังไม่มีข้อมูลเรื่องสภาวะร่างกายของผู้ป่วย เนื่องจากว่าในกระบวนการเก็บข้อมูล ไม่สามารถเก็บข้อมูลดังกล่าวได้อย่างครบถ้วน จึงทำให้ไม่สามารถแสดงผลข้อมูลภาพรวมสภาวะร่างกายของผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้

#### ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ค่ามัธยฐานของเวลาติดตามผล คือ 22.5 (20.3 - 24.7) เดือน สำหรับข้อมูลระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยในการศึกษานี้ คิดเป็น 21.9 (19.8 - 24.0) เดือน โดยเมื่อพิจารณาถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อระยะเวลาการรอดชีวิตพบว่า ผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป มีแนวโน้มมีระยะเวลาการรอดชีวิตสั้นกว่า 21.6 (16.0 - 27.2) เดือน เทียบกับ 22.0 (19.6 - 24.4) เดือนในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี,  $p=0.176$  ส่วนดัชนีมวลกาย ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่ามาตรฐานมีระยะเวลาการรอดชีวิตสั้นที่สุดคือ 18.8 (13.9 - 23.8) เดือน เทียบกับ 21.6 (18.3 - 24.9) เดือนและ 22.9 (20.1 - 25.7) เดือนในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติและน้ำหนักตัวเกินเกณฑ์,  $p=0.096$  ผู้ป่วยที่มีประเภททางโมเลกุลแบบไม่มีตัวรับใดเป็นบวกจะมีระยะเวลาการรอดชีวิตสั้นที่สุด 15.4 (12.1 - 18.8) เดือน เทียบกับแบบ luminal A, luminal B และ HER2+ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ,  $p=0.001$  ผู้ป่วยที่มีจำนวนอวัยวะที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจายไปมากกว่า 3 ตำแหน่งขึ้นไป มีระยะเวลาการรอดชีวิตที่สั้นกว่า 19.3 (15.1 - 23.6) เดือนเทียบกับ 21.9 (18.8 - 25.0) เดือน และ 24.9 (20.1 - 29.7) เดือน ในผู้ป่วยที่มีจำนวนอวัยวะที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจายไป 2 ตำแหน่ง และ 1 ตำแหน่ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ,  $p=0.007$  และผู้ป่วยที่มีโรคแพร่กระจายไปที่กระดูก ปอด ตับ และสมองมีระยะเวลาการรอดชีวิตที่สั้นกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะดังกล่าว ดังแสดงในตารางที่ 8 และรูปที่ 3-10

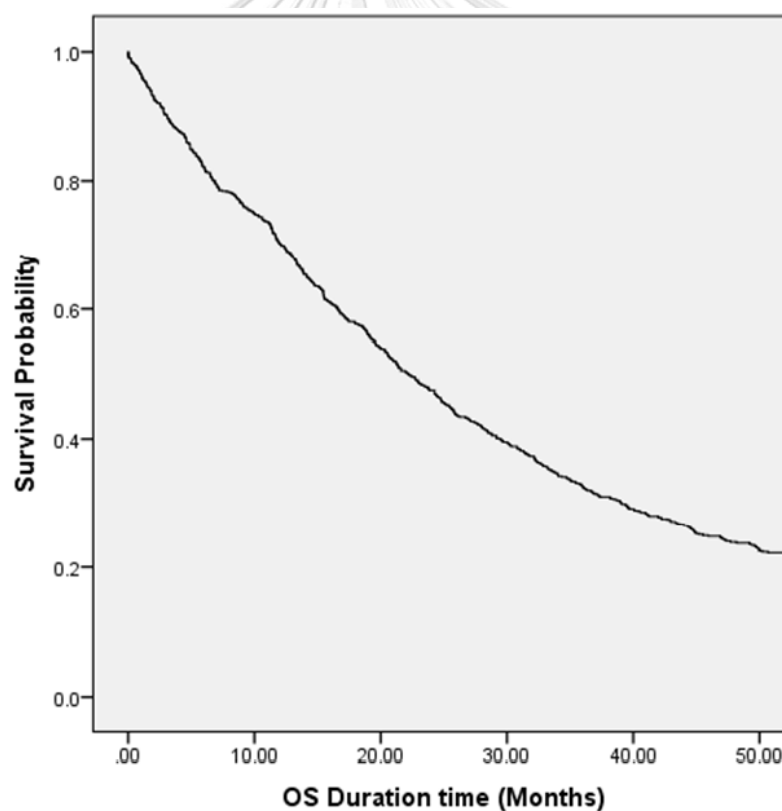
#### ตารางที่ 8 แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ปัจจัย	จำนวน	Median (95%CI) (months)	P-value
ผู้ป่วยทั้งหมด	790	21.9 (19.8 - 24.0)	
อายุ (ปี)			0.176

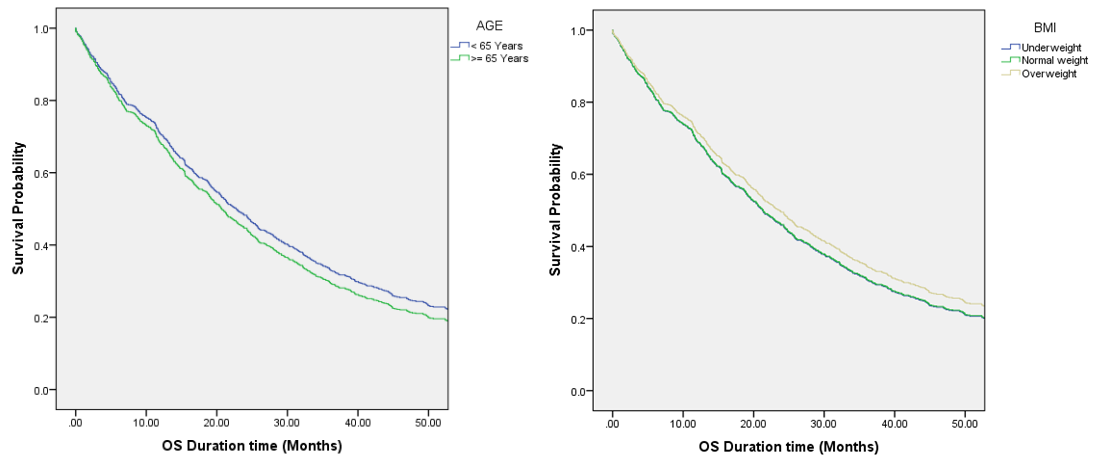
ปัจจัย	จำนวน	Median (95%CI) (months)	P-value
<65	636	22.0 (19.6 – 24.4)	
≥65	154	21.6 (16.0 – 27.2)	
ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> )			0.096
น้ำหนักน้อยหรือพอม (< 18.5)	129	18.8 (13.9 - 23.8)	
น้ำหนักปกติ (18.5-22.9)	317	21.6 (18.3 - 24.9)	
น้ำหนักเกิน (≥ 23)	344	22.9 (20.1 - 25.7)	
ประเภทสิทธิประกันสุขภาพ			0.258
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	291	20.0 (16.6 - 23.5)	
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ/สวัสดิการ พนักงานท้องถิ่น	236	29.7 (25.1 - 34.2)	
ชำระเงินเอง	219	16.5 (12.5 - 20.5)	
ประกันสังคม	44	26.7 (12.4 - 41.1)	
ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย			0.210
<6 เดือน	441	24.7 (21.5 – 27.9)	
6-24 เดือน	144	18.0 (14.3 – 21.8)	
>24 เดือน	205	19.1 (15.3 – 23.0)	
ประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านม			0.001
Luminal A (ER+PR+)	399	25.8 (22.3 - 29.3)	
Luminal B (ER+PR+HER2+)	164	22.3 (19.4 - 25.2)	
HER2+	76	20.0 (13.4 - 26.7)	
Triple-negative	151	15.4 (12.1 - 18.8)	
จำนวนอวัยวะที่โรคมะเร็งแพร่กระจาย			0.007
1 ตำแหน่ง	287	24.9 (20.1 - 29.7)	
2 ตำแหน่ง	286	21.9 (18.8 – 25.0)	
≥ 3 ตำแหน่ง	217	19.3 (15.1 – 23.6)	
อวัยวะที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจาย			0.416
แพร่กระจายไปกระดูกและเนื้อเยื่อ			
ไม่ใช่	231	21.9 (19.5 – 24.4)	
ใช่	559	21.6 (17.9 – 25.3)	

ปัจจัย	จำนวน	Median (95%CI) (months)	P-value
แพร่กระจายไปยังปอด			0.051
ไม่ใช่	349	22.0 (18.4 – 25.6)	
ใช่	441	21.6 (19.0 – 24.2)	
แพร่กระจายไปยังตับ			0.002
ไม่ใช่	495	24.3 (21.2 – 27.4)	
ใช่	295	19.5 (16.7 – 22.4)	
แพร่กระจายไปยังสมอง			0.241
ไม่ใช่	658	22.1 (19.0 - 25.2)	
ใช่	132	21.6 (19.2 – 24.0)	

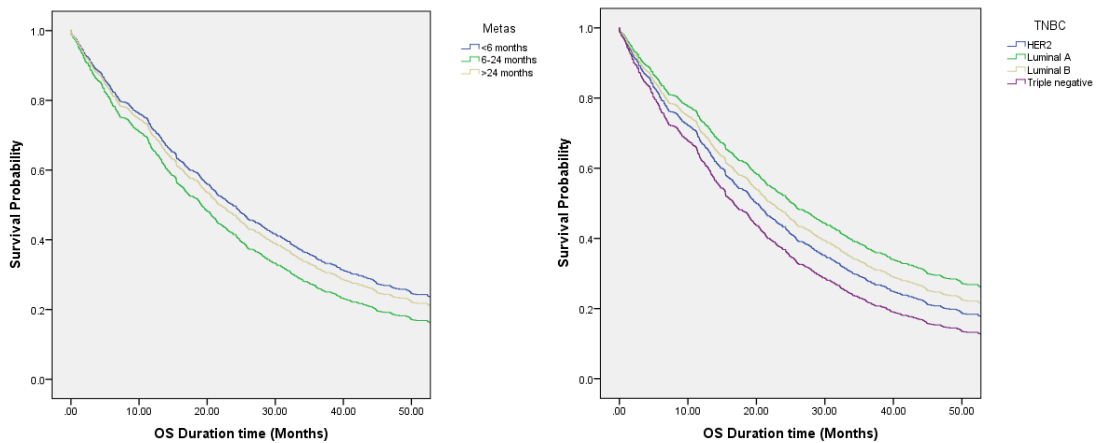
<sup>a</sup> 95% CI = 95% confidence interval, a สถิติที่ใช้ Cox Regression ที่นัยสำคัญ  $p < 0.2$



รูปที่ 3 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย



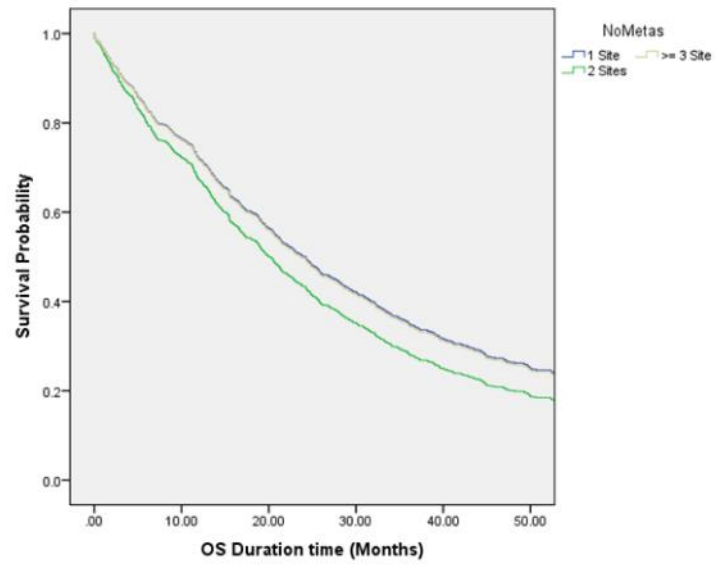
รูปที่ 4 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามอายุ  
รูปที่ 5 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามดัชนีมวลกาย



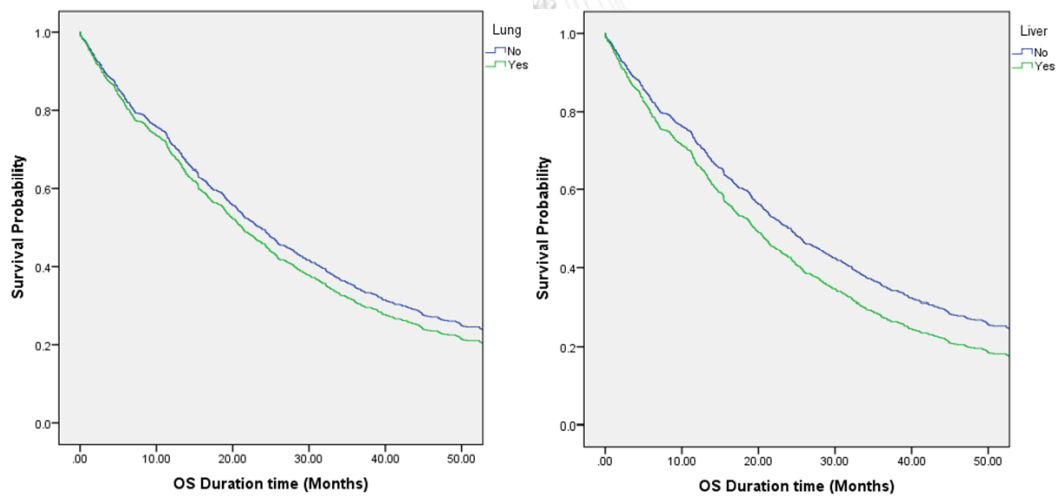
รูปที่ 6 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย

รูปที่ 7 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านม





รูปที่ 8 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งจำนวนอวัยวะที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจาย



รูปที่ 9, 10 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แบ่งตามอวัยวะที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจาย (แพร่กระจายไปยังปอดและตับ)

## อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

การศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลงเรื่อย ๆ จากร้อยละ 32.3 ในปีที่ 1 เป็นร้อยละ 14.4 ในปีที่ 3 และเหลือเพียงร้อยละ 5.6 ในปีที่ 5 ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ 1-5 ปีของผู้ป่วยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
การรอดชีวิตที่ 1 ปี	255	32.3
การรอดชีวิตที่ 2 ปี	187	23.7
การรอดชีวิตที่ 3 ปี	114	14.4
การรอดชีวิตที่ 4 ปี	61	7.7
การรอดชีวิตที่ 5 ปี	44	5.6

เมื่อพิจารณาระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแต่ละสูตร พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้ยาสูตร taxanes มีระยะเวลาการรอดชีวิตนานที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาสูตรอื่น คือ 25.0 (18.7 – 31.3) เดือน เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรที่มี anthracycline เป็นพื้นฐานที่มีระยะเวลาการรอดชีวิต 21.5 (18.5 – 24.5) เดือน และผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine ที่มีระยะเวลาการรอดชีวิต 18.7 (13.5 – 23.9) เดือน,  $p=0.999$  ส่วนในผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่มีประเภททางโมเลกุลแบบฮอร์โมนเป็นบวก พบว่าการได้รับการรักษาด้วยยาฮอร์โมนมีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ,  $p=0.000$  แต่เมื่อพิจารณาชนิดของยาฮอร์โมนถึงผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน โดยผู้ป่วยที่ได้ยา Letrozole มีระยะเวลาการรอดชีวิตนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Tamoxifen 31.1 (25.1 – 37.1) เดือน และ 25.9 (21.4 – 30.3) เดือน,  $p=0.987$  ตามลำดับ และในผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่มีประเภทโมเลกุลแบบ HER2 เป็นบวก การได้รับยามุ่งเป้านั้นก็มิมีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกัน,  $p=0.000$  แต่เมื่อพิจารณาชนิดของยามุ่งเป้าที่ผู้ป่วยได้รับก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน โดยยามุ่งเป้าเป็นยา Trastuzumab ก็พบว่ามีระยะเวลาการรอดชีวิตนานที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาสูตรอื่น 39.1 (31.8 - 46.4) เดือน,  $p=0.689$  ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบต่าง ๆ

ปัจจัย	จำนวน	Median (95%CI) (months)	P-value
Chemotherapy			0.121
ไม่ได้รับยา	212	21.3	
ได้รับยา	578	23.7	
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Chemotherapy)			0.999
Anthracycline-based regimen	388	21.5 (18.5 – 24.5)	
Taxanes	118	25.0 (18.7 – 31.3)	
Capecitabine + Other	53	18.7 (13.5 – 23.9)	
Hormone receptor status			0.000
ไม่ได้รับยา	166	18.8 (14.7 – 22.9)	
ได้รับยา	395	26.9 (23.3 – 30.4)	
การรักษาด้วยยาฮอร์โมน (Hormonal therapy)			0.987
Tamoxifen	241	25.9 (21.4 – 30.3)	
Letrozole	189	31.1 (25.1 – 37.1)	
Other	52	29.4 (19.8 – 39.1)	
HER2-status			0.000
ไม่ได้รับยา	208	16.8 (13.3 – 20.2)	
ได้รับยา	68	39.0 (32.8 – 45.1)	
การรักษาด้วยยามุ่งเป้า (Targeted therapy)			0.689
Trastuzumab	66	39.1 (31.8 - 46.4)	
Other	17	36.4 (16.0 – 56.8)	

<sup>a</sup> สถิติที่ใช้ Kaplan Meier ที่นัยสำคัญ  $p < 0.05$

เมื่อพิจารณาต่อเรื่องระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปราศจากแพร่กระจายของโรคจากการได้รับยาเคมีบำบัดแต่ละสูตร ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน โดยผู้ป่วยที่ได้ยาสูตร anthracycline, taxanes และ capecitabine มีระยะเวลาการรอดชีวิตใกล้เคียงกัน คือ 9.7 (18.5 – 24.5), 9.8 (18.7 – 31.3) และ 1.0 (13.5 – 23.9) เดือน,  $p=0.567$  ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปราศจากแพร่กระจายของโรค แบ่งตามแนวทางการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ปัจจัย	จำนวน	Median (95%CI) (months)	P-value
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด			0.567
Anthracycline-based	270	9.7 (18.5 – 24.5)	
Taxanes	100	9.8 (18.7 – 31.3)	
Capecitabine + Other	46	1.0 (13.5 – 23.9)	

<sup>a</sup> สถิติที่ใช้ Kaplan Meier ที่นัยสำคัญ  $p < 0.05$

การวิเคราะห์ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยแบบตัวแปรเดียว (Univariate analysis) โดย Kaplan-Meier และการทดสอบด้วย Log-rank พบว่ามีปัจจัยสำคัญ 4 ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิตสั้นกว่าการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายกลุ่มอื่น ได้แก่ ประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมแบบตัวรับทุกชนิดเป็นบวกและแบบไม่มีตัวรับใดเป็นบวก ( $p=0.046$  และ  $0.000$  ตามลำดับ), 1.2 (1.0 – 1.5) และ 1.6 (1.3 – 1.9) ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยที่ 6 - 24 เดือน ( $p=0.027$ ), 1.3 (1.0 - 1.5) และโรคมะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังตับ ( $p=0.005$ ), 1.3 (1.1 - 1.6) ตัวแปรอื่นๆ ที่ทดสอบ ได้แก่ อายุ, ดัชนีมวลกาย, จำนวนอวัยวะที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจาย และโรคมะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังปอด ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่อธิบายได้ว่าเป็นปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตสั้นลงหรือยาวนานขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 แสดงการวิเคราะห์หลายตัวแปรของการรอดชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ปัจจัย	จำนวน	Adjusted HR (95% CI)	P-value
อายุ (ปี)			
<65	636	1.00	
≥65	154	1.1 (0.9 - 1.3)	0.314
ดัชนีมวลกาย ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )			

ปัจจัย	จำนวน	Adjusted HR (95% CI)	P-value
น้ำหนักปกติ (18.5-22.9)	317	1.00	
น้ำหนักน้อยหรือผอม (< 18.5)	129	1.1 (0.8 – 1.3)	0.608
น้ำหนักเกิน (> 23)	344	0.9 (0.8 - 1.1)	0.194
ประเภททางโมเลกุล			
Luminal A (ER+PR+)	399	1.00	
Luminal B (ER+PR+HER2+)	164	1.2 (1.0 - 1.5)	0.046
HER2+	76	1.3 (1.0 - 1.6)	0.102
Triple-negative	151	1.6 (1.3 - 1.9)	0.000
ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย			
<6 เดือน	441	1.00	
6-24 เดือน	144	1.3 (1.0 - 1.5)	0.027
>24 เดือน	205	1.1 (0.9 - 1.3)	0.465
จำนวนอวัยวะที่มีการแพร่กระจาย			
1 ตำแหน่ง	287	1.00	
2 ตำแหน่ง	286	1.2 (1.0 - 2.129)	0.062
≥ 3 ตำแหน่ง	217	1.0 (0.8 - 5.201)	0.286
อวัยวะที่โรคมะเร็งแพร่กระจาย			
แพร่กระจายไปยังปอด			
ไม่ใช่	349	1.00	
ใช่	441	1.1 (0.9 – 1.3)	0.193
แพร่กระจายไปยังตับ			
ไม่ใช่	495	1.00	
ใช่	295	1.3 (1.1 – 1.6)	0.005
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด			
Anthracycline-based	388	1.00	
Taxanes	118	0.9 (0.7 – 1.2)	0.439
Capecitabine + Other	72	0.9 (0.7 - 1.2)	0.447

HR=hazard ratio, 95% CI = 95% confidence interval, <sup>a</sup>สถิติที่ใช้ Cox Regression ที่นัยสำคัญ

< 0.05

เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีชนิดตัวรับเป็นบวก (Luminal A) พบว่า จากผู้ป่วยจำนวน 399 เคส มี 257 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกันในการได้รับยาเคมีบำบัดเช่นเดียวกัน คือ Anthracycline, Taxanes และ Capecitabine ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ชนิดตัวรับเป็นบวก

ปัจจัย	จำนวน	Median (95%CI) (months)	P- value	Adjusted HR (95% CI)	P- value
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด			0.140		
Anthracycline-based	173	28.8 (23.4 – 34.2)		1.00	
Taxanes	58	22.9 (15.0 – 30.8)		1.3 (0.9 - 1.7)	0.167
Capecitabine + Other	26	25.1 (15.4 – 34.8)		0.7 (0.4 - 1.2)	0.251

HR=hazard ratio, 95% CI = 95% confidence interval, สถิติที่ใช้ Cox Regression ที่นัยสำคัญ < 0.05

## บทที่ 5

### อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ผู้วิจัยเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่ปี พ.ศ.2555 ถึง พ.ศ.2559 ในช่วงเวลาดังกล่าวมีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกของการวิจัยจำนวน 790 คน คิดเป็นร้อยละ 19.6 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดในช่วงเวลาที่ศึกษา สูงกว่าที่มีการรายงานไว้ในงานวิจัยของ ภริดา อัจฉริยะ และคณะ ซึ่งเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ในช่วงเวลา 11 ปีตั้งแต่ พ.ศ. 2550-2560 พบว่าจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด 5,115 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย 744 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 14.6<sup>(32)</sup> และสูงกว่าอุบัติการณ์มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่พบในการศึกษาของ นันทวรรณ พลสุวรรณและคณะ ที่รายงานข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับการรักษาจากโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ จังหวัดปทุมธานี ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2559 จำนวน 436 ราย พบเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายเพียงร้อยละ 9.6 เท่านั้น<sup>(33)</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสถานที่ทำการวิจัยคือ โรงพยาบาลศิริราชเป็นโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ขนาดใหญ่ในกรุงเทพมหานคร สัดส่วนของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายจัดว่ามีความรุนแรงและมีพยากรณ์โรคไม่ดีจึงมากกว่าที่เคยมีการรายงานไว้ในการศึกษาอื่นก่อนหน้าในประเทศไทย

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในการศึกษานี้คือ  $54 \pm 11.8$  ปี ใกล้เคียงกับที่พบในการศึกษาของอิมใจ ชิตาพนารักษ์และคณะที่พบว่าค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในเขตภาคเหนือของประเทศไทยในช่วงปี ค.ศ. 2006-2015 จำนวน 396 ราย คือ 54 ปี<sup>(7)</sup> และใกล้เคียงกับรายงานของสุตสวาท เลหาวินิจและคณะ ที่รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายจำนวน 232 รายในช่วงปี ค.ศ.2005-2013 ซึ่งพบว่าค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยคือ 51.5 ปี<sup>(34)</sup>

อัตราการรอดชีวิตที่ 1, 3 และ 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ในการศึกษานี้คือร้อยละ 32.3, 14.4 และ 5.6 ตามลำดับ ซึ่งต่ำกว่าที่สุตสวาท เลหาวินิจและคณะ ได้รายงานไว้ที่ร้อยละ 53.2, 18.7 และ 7.3 ตามลำดับ<sup>(34)</sup> และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในการศึกษานี้ต่ำกว่าที่อิมใจ ชิตาพนารักษ์และคณะ ได้รายงานไว้ที่ร้อยละ 28.3 ค่อนข้างมาก<sup>(7)</sup> ขณะที่เมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมพบว่า ในการศึกษานี้ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมอยู่ที่ 29.8 เดือน (2.4 ปี) สูงกว่าในรายงานของภริดา อัจฉริยะและคณะที่รายงานค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์

จังหวัดขอนแก่นไว้ที่ 1.4 ปี<sup>(32)</sup> และสูงกว่าในรายงานของสุตสวาท เลหาวินิจและคณะที่พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายคือ 13.4 เดือน<sup>(34)</sup> ทั้งนี้ความแตกต่างของค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมอาจเนื่องมาจากช่วงเวลาเก็บข้อมูลของแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน การศึกษานี้เก็บข้อมูลค่อนข้างใหม่กว่าการศึกษาก่อนหน้านี้และมีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจายมากกว่าการศึกษานี้ อาจเป็นผลให้ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมสูงกว่าการศึกษานี้ในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังคงต่ำกว่าค่อนข้างมาก เช่น ในรายงานของ Gobbini E และคณะ พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในประเทศฝรั่งเศสในช่วงปี ค.ศ. 2008-2014 คือ 37.2 เดือน<sup>(19)</sup> และการศึกษาของ Almasri H และคณะ ซึ่งทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวจอร์แดน จำนวน 435 ราย ที่มารับการรักษาในช่วงปี ค.ศ. 2013-2017 ที่พบว่าค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมอยู่ที่ 38 เดือนและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีคือ ร้อยละ 32.6 ขณะที่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีต่ำเพียงร้อยละ 5.6 เท่านั้น<sup>(35)</sup> ซึ่งอาจหมายถึงยังมีโอกาสในการพัฒนาคุณภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทยอีกมากเพื่อให้ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น

ด้านปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายจากการทบทวนวรรณกรรมทำให้ผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่ามี 9 ปัจจัยที่น่าจะมีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย สภาวะร่างกาย ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัย ตำแหน่งที่โรคมะเร็งมีการแพร่กระจาย จำนวนอวัยวะที่โรคมะเร็งแพร่กระจายไป ประเภททางโมเลกุล สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ การได้รับยาต้านมะเร็งเป้าหมาย แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายทั้งหมด 790 รายในการศึกษานี้ เมื่อวิเคราะห์ทีละตัวแปร พบว่ามี 5 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญที่  $p < 0.05$  กับระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม ได้แก่ ประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมแบบตัวรับทั้งหมดเป็นบวกหรือแบบไม่มีตัวรับใดเป็นบวกเลย โรคมะเร็งแพร่กระจายไปมากกว่า 1 อวัยวะ มีโรคมะเร็งแพร่กระจายไปยังปอดและตับ การไม่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนหรือยาต้านมะเร็งเป้าหมาย หากผู้ป่วยมีปัจจัยดังกล่าวจะมีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมสั้นกว่าผู้ที่ไม่ใช่ปัจจัยเหล่านี้ ขณะที่อีก 2 ปัจจัยคือ การมีดัชนีมวลกายน้อย การมีโรคมะเร็งแพร่กระจายไปที่ปอด เป็นปัจจัยที่มีแนวโน้มสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตสั้น ส่วนปัจจัยอื่นๆ เช่น การเป็นผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี สิทธิการรักษา ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังกระดูกหรือสมอง และการได้รับยาเคมีบำบัดนั้นไม่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมสั้นลง และเมื่อทำการวิเคราะห์หลายตัวแปร พบว่ามี 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตที่สั้นลง ได้แก่ ประเภททางโมเลกุลแบบตัวรับทั้งหมดเป็นบวกและไม่มีตัวรับใดเป็นบวกเลย, ระยะเวลาที่ได้รับการ



วินิจฉัยมากกว่า 6 เดือน, การแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปที่ตับ และการไม่ได้รับยาฮอร์โมนหรือยามุ่งเป้า ขณะที่จำนวนอวัยวะที่โรคมะเร็งแพร่กระจายไปเป็นปัจจัยที่มีแนวโน้มจะมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในการศึกษานี้

เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลการศึกษาในประเทศ ผลการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับรายงานจากการศึกษาของสุตสวาท เลาหวินิจและคณะที่พบว่า การได้รับฮอร์โมนบำบัดหรือยารักษาามุ่งเป้า มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(34)</sup> เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลจากการศึกษาของ Almasri H และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวจอร์แดน ก็พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญสอดคล้องกัน โดยการศึกษาในชาวจอร์แดนพบว่า การมีมะเร็งที่ประเภททางโมเลกุลเป็นแบบไม่มีตัวรับไตเป็นบวกเลยเป็นปัจจัยส่งผลให้ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมสั้นกว่า<sup>(35)</sup> ซึ่งการศึกษานี้ก็พบว่าประเภททางโมเลกุลแบบไม่มีตัวรับไตเป็นบวกเลยก็มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมที่สั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน

ด้านข้อมูลการรักษา ในการศึกษานี้พบว่า การได้รับยาฮอร์โมน หรือยารักษาามุ่งเป้า มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คล้ายกับการศึกษาของสุตสวาท เลาหวินิจและคณะ ที่พบว่า การให้ยาฮอร์โมนช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย<sup>(34)</sup> อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกในการรักษาต่างกันพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม taxanes มีระยะเวลาการรอดชีวิตยาวนานที่สุด และเมื่อพิจารณาข้อมูลระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกก็พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา letrozole มีระยะเวลาการรอดชีวิตนานกว่ากลุ่มอื่น เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีตัวรับ HER2 เป็นบวก การได้รับยา trastuzumab ก็ช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมได้เช่นกัน

จุดแข็งของการศึกษานี้คือ จำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ถูกคัดเข้ามาในการวิจัยมีจำนวนมากถึง 790 รายและทุกรายสามารถติดตามผลการรักษาได้ค่อนข้างสมบูรณ์ ทำให้เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ปัจจัยที่สนใจมีข้อมูลค่อนข้างครบถ้วน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลบางอย่าง เช่น สภาวะร่างกายของผู้ป่วยมีการบันทึกไม่เป็นระบบ ขาดความสมบูรณ์ ผู้วิจัยจึงต้องตัดข้อมูลดังกล่าวออกจากการศึกษา โดยเหลือข้อมูลตัวแปรที่วิเคราะห์ทั้งหมด 8 ตัวแปร อันได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัย จำนวนบริเวณที่แพร่กระจาย ตำแหน่งที่แพร่กระจาย ชนิดของมะเร็งเต้านม สูตรยาเคมีบำบัด และการรักษาด้วยยา Hormonal/ Targeted เพื่อป้องกันข้อผิดพลาด และจากการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรจะพบ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ได้แก่ ประเภททางโมเลกุลแบบตัวรับทั้งหมดเป็นบวกและไม่มีตัวรับไตเป็นบวกเลย, ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยมากกว่า 6 เดือน, การแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปที่ตับ และการไม่ได้รับยาฮอร์โมนหรือยามุ่งเป้า ก็สามารถทำให้ระบุผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ต้องการความเร่งด่วนหรือความเข้มข้นในการรักษา มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ซึ่งสามารถนำมาวางแผนการดูแล

และจัดลำดับความสำคัญของผู้ป่วยในการให้การบริบาลทางเภสัชกรรมได้ขั้นต้น รวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมรวมถึงระยะเวลาปราศจากโรคแพร่กระจายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต่างๆ ล้วนเป็นข้อมูลขั้นต้นที่สำคัญที่นำไปสู่การศึกษาอย่างละเอียดต่อไปถึงปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาเหล่านั้น

ข้อจำกัดในการวิจัยครั้งนี้คือการศึกษารายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยา เช่น ขนาดยา การลดขนาดยารวมถึงการเลื่อนการให้ยา ความเข้มข้นสัมพันธ์ของขนาดยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับซึ่งอาจมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา การบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาทิ ผลตรวจนับเม็ดเลือดสมบูรณ์ อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา ซึ่งอาจมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาต่างๆ ที่ผู้ป่วยได้รับและเป็นปัจจัยที่อธิบายได้ถึงระยะเวลาการรอดชีวิตหรือระยะเวลาปราศจากการแพร่กระจายของโรคที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของยาชนิดต่างๆ ดังนั้น เพื่อให้ได้ข้อมูลในการวางแผนการรักษาที่ละเอียดลึกซึ้งมากขึ้นจึงควรทำการวิจัยข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคต

โดยสรุป ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย คือ ประเภททางโมเลกุลแบบตัวรับทั้งหมดเป็นบวกและไม่มีตัวรับใดเป็นบวกเลย, ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยมากกว่า 6 เดือน, การแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปที่ตับ และการไม่ได้รับยาฮอร์โมนหรือยามุ่งเป้า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีปัจจัยดังกล่าวนี้ควรได้รับการดูแลให้ได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงในเวลาที่เหมาะสม เพื่อลดโอกาสที่จะมีระยะเวลาการรอดชีวิตสั้นกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าว

## บรรณานุกรม

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *J CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Thailand Source: Globocan 2020 The Global Cancer Observatory [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>.
3. American Cancer Society: Survival Rates for Breast Cancer 2021 [updated January 27, 2021. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>.
4. Li Y, Li Q, Mo H, et al. Incidence, risk factors and survival of patients with brain metastases at initial metastatic breast cancer diagnosis in China. *J The Breast*. 2021;55:30-6.
5. Saleh K, Carton M, Dieras V, et al. Impact of body mass index on overall survival in patients with metastatic breast cancer. *J The Breast*. 2021;55:16-24.
6. Ji L, Cheng L, Zhu X, et al. Risk and prognostic factors of breast cancer with liver metastases. *J BMC cancer*. 2021;21(1):1-15.
7. Chitapanarux I, Sripan P, Somwangprasert A, et al. Stage-Specific Survival Rate of Breast Cancer Patients in Northern Thailand in Accordance with Two Different Staging Systems. *J Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2019;20(9):2699.
8. สมิทธิ์ สร้อยมาตี. อัตราการรอดชีพและปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต. *J Thai cancer journal-วารสารโรคมะเร็ง*. 2017:62-71.
9. สถานวิทยามะเร็งศิริราช. Siriraj Cancer Center [Available from: <https://www.si.mahidol.ac.th/th/department/cancer/history.php>.
10. W. Dickman P, Hakulinen T, Luostarinen T, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *J Acta oncologica*. 1999;38(12):1-103.
11. Karimi A, Delpisheh A, Sayehmiri K, et al. Predictive factors of survival time of breast cancer in kurdistan province of Iran between 2006-2014: a cox regression approach. *J Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(19):8483-8.
12. Brandt J, Garne JP, Tengrup I, et al. Age at diagnosis in relation to survival

following breast cancer: a cohort study. J World journal of surgical oncology. 2015;13(1):1-11.

13. World Health Organization. Body mass index - BMI [Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>].
14. Ajithkumar T, Barrett A, Hatcher H, et al. Oxford desk reference: oncology: Oxford University Press; 2021.
15. Fauci AS. Harrison's principles of internal medicine: McGraw-Hill Education; 2015.
16. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. 1982;5(6):649-56.
17. Svensson H, Hatschek T, Johansson H, et al. Health-related quality of life as prognostic factor for response, progression-free survival, and survival in women with metastatic breast cancer. J Medical Oncology. 2012;29(2):432-8.
18. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre M-È, et al. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. J OncoTargets therapy. 2014;7:1101.
19. Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. J European journal of cancer. 2018;96:17-24.
20. Guan XJ, ApB. Cancer metastases: challenges and opportunities. 2015;5(5):402-18.
21. Sakamoto S, Kyprianou N. Targeting anoikis resistance in prostate cancer metastasis. J Molecular aspects of medicine. 2010;31(2):205-14.
22. Dai X, Li T, Bai Z, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. J American journal of cancer research. 2015;5(10):2929.
23. กิตต์วดี ศักดิ์ศรีชัย. บทบาทของรังสีรักษาในการมะเร็งเต้านมชนิด Triple negative (TNBC). J Journal of Thai Association of Radiation Oncology. 2018;24(1):80-95.
24. O'Shea PJ, Tatineni V, Rauf Y, et al. Outcomes of ER, PR, HER2, and triple-negative mutated breast cancer with brain metastasis. Wolters Kluwer Health; 2021.
25. Breast cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2022;version 2.2022.

26. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *J New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):597-609.
27. Yan M, Bian L, Hu X. Pyrotinib plus capecitabine for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxanes (PHENIX): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *J Transl Breast Cancer Res*. 2020;1:13.
28. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *J The lancet oncology*. 2013;14(1):64-71.
29. Yan L, Rosen N, Arteaga C. Targeted cancer therapies. *J Chinese journal of cancer*. 2011;30(1):1.
30. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. [Available from: <https://www.nci.go.th/th/cpg>.
31. ยุทธ ไกยวรรณ. หลักการและการใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกสำหรับการวิจัย. *วารสารวิจัย มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย*. 2555(4):1-12.
32. Ardwichai P, Kamsa-ard S, Santong C, et al. อัตรารอดชีพและการเปรียบเทียบอัตรารอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการวินิจฉัยที่ได้รับการรักษาใน โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 2021;36(6):664-70.
33. Ponsuwan N, Sujarittanakarn SJTUHJO. อุบัติ การณ์โรคมะเร็งเต้านม: กรณีศึกษา โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ. 2019;4(2):13-9.
34. Laohavinij S, Paul V, Maneenil KJotMAoTCT. Survival and Prognostic Factors of Metastatic Breast Cancer. 2017;100:S16-26.
35. Almasri H, Erjan A, Abudawaba H, et al. Clinical Characteristics and Survival Outcomes of Patients with De Novo Metastatic Breast Cancer. 2022:363-73.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2 WANGLANG Rd. BANGKOKNOI  
BANGKOK 10700



Tel. +66 2419 2667-72  
Fax. +66 2411 0162

### Siriraj Institutional Review Board

#### Certificate of Approval

COA no. Si 286/2022

Protocol Title (English) : FACTORS ASSOCIATED WITH SURVIVAL OF THAI METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS  
 Protocol Title (Thai) : ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย  
 SIRB Protocol No. : 138/2565(IRB1)  
 Principal Investigator/Affiliation: Miss Petcharat Thongdusri / Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn university  
 Research site : Faculty of Medicine Siriraj Hospital  
 Duration of research : 1 year  
 Approval date : April 19, 2022  
 Expired date : April 18, 2023

This is to certify that Siriraj Institutional Review Board is in full compliance with international guidelines for human research protection such as the Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS Guidelines and the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

(Assoc. Prof. Nisarot Opartkiattikul, M.D., Ph.D.)  
Chairperson

21 APR 2022

date

(Prof. Prasit Watanapa, M.D., Ph.D.)  
Dean of Faculty of Medicine Siriraj Hospital

22 APR 2022

date

#### Approval includes :

1. SIRB submission form, Version 2 date March 9, 2022
2. Proposal
3. Case record form
4. Curriculum vitae

แบบบันทึกการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชาวไทย

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	
อายุ.....ปี.....เดือน.....วัน	น้ำหนัก.....กิโลกรัม
ส่วนสูง.....เซนติเมตร	BMI BSA.....m <sup>2</sup>

ส่วนที่ 2 ข้อมูลสถานะของโรคมะเร็งเต้านมของผู้ป่วย

วันแรกที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม (วัน/เดือน/ปี) .....

ระยะของโรคมะเร็ง

T	0	1	2	3
M	0	1	2	3
N	0	1	2	3

วันที่พบว่าการแพร่กระจายของมะเร็ง (วัน/เดือน/ปี) .....

ตำแหน่งบริเวณที่แพร่กระจาย

<input type="checkbox"/> Bone	<input type="checkbox"/> Lung	<input type="checkbox"/> Liver
<input type="checkbox"/> Lymph node	<input type="checkbox"/> Brain	<input type="checkbox"/> Skin and soft tissue
<input type="checkbox"/> Other.....		

จำนวนบริเวณที่แพร่กระจาย

< 3 ตำแหน่ง

≥ 3 ตำแหน่ง



**Breast cancer subtype**

- ER- and/or PR-positive, HER2-negative
- ER- and/or PR-positive, HER2-positive
- ER- and/or PR-negative, HER2-positive
- ER- and/or PR-negative, HER2-negative

ECOG score	0	1	2	3	4
------------	---	---	---	---	---

**ส่วนที่ 3 ข้อมูลการรักษาของผู้ป่วย**

วันที่ได้รับการรักษามะเร็งเต้านม (วัน/เดือน/ปี) .....

- First cycle
- Other cycle .....

**Adjuvant Y/N**


Chemotherapy.....

 Anti HER2

therapy.....

 Hormonal

therapy.....

## การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

Breast <input type="radio"/> Left <input type="radio"/> Right Other..... No. of cycle ..... Treatment date.....			
<input type="checkbox"/> DOXORUBICIN <input type="checkbox"/> ADRIBLASTINA®	..... mg	In NSS 100 ml IV drip in 10 min	
Liposomal doxorubicin	..... mg	In 5%DW 250 ml IV drip in 1 hr	
Paclitaxel	..... mg	<input type="radio"/> In NSS 250 ml IV drip in 1 hr <input type="radio"/> In NSS 500 ml IV drip in 3 hr	
<input type="checkbox"/> Gemcitabine <input type="checkbox"/> GEMZAR®	..... mg	In 250 ml IV drip in 30 min	
<input type="checkbox"/> Capecitabine <input type="checkbox"/> XELODA®	500 mg	..... Tab PO morning pc ..... Tab PO evening pc (14 days)	
Eribulin	..... mg	In NSS 100 ml IV drip in 5 min	
Vinorelbine	..... mg	In NSS 50 ml IV drip in 6 min	
Cyclophosphamide	..... mg	In NSS 100 ml IV drip in 30 min	
Cyclophosphamide	50 mg	1 tab PO TID pc Day 1 to Day 14	
<input type="checkbox"/> DOCETAXEL® <input type="checkbox"/> TAXOTERE®	..... mg	In NSS 250 ml IV drip in 1 hr	
Epirubicin	..... mg	In NSS 100 ml IV drip in 10 min	
Methotrexate	..... mg	In NSS 50 ml IV drip in 10 min	
Fluorouracil	..... mg	In NSS 100 ml IV drip in 10 min	
Carboplatin target AUC.....	..... mg	In 5%DW 100 ml IV drip in ..... min	
Bevacizumab <input type="checkbox"/> MVASI® <input type="checkbox"/> AVASTIN®	..... mg	In NSS 100 ml IV drip in <input type="radio"/> 90 min <input type="radio"/> 60 min <input type="radio"/> 30 min	
Trastuzumab <input type="checkbox"/> HERCEPTIN® <input type="checkbox"/> HERZUMA®	..... mg	In NSS 250 ml IV drip in <input type="radio"/> 90 min <input type="radio"/> 60 min <input type="radio"/> 30 min	
Trastuzumab subcutaneous	600 mg	SC at <input type="radio"/> Right <input type="radio"/> Left <input type="radio"/> thigh	
Pertuzumab (PERJETA®)	<input type="radio"/> 840 mg <input type="radio"/> 420 mg	In NSS 250 ml IV drip in <input type="radio"/> 60 min <input type="radio"/> 30 min	
Lapatinib (TYKERB®)	250 mg	1250 mg PO daily Day 1 to Day 21	
Olaparib (LYNPARZA®)	150 mg	300 mg PO BID pc cycle every 28 days	
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	..... mg	In NSS 100 ml IV drip in 30 min	
Other			

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	เพชรรัตน์ ทองดูศรี
วัน เดือน ปี เกิด	21 กรกฎาคม 2530
สถานที่เกิด	นครสวรรค์
วุฒิการศึกษา	เกาส์ศาสตรบัณฑิต คณะเกาส์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม
ที่อยู่ปัจจุบัน	153/110 หมู่ 3 Inizio2 ปิ่นเกล้า-วงแหวน ซอยวัดส้มเกลี้ยง ถนนสำเร็จพัฒนา ตำบลศาลากลาง อำเภอบางกรวย จังหวัดนนทบุรี 11130



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY