# การศึกษาการใช้ระดับตัวรับพลาสมิโนเจน แอคติเวเตอร์ชนิดยูโรไคเนสในเลือดเพื่อตรวจหาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางสาวประภัสสร ธีรศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 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 2560
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# Diagnostic significance of serum urokinase plasminogen activator receptor in recurrent breast cancer in King Chulalongkorn Memorial Hospital

Miss Prapassorn Thirasastr

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

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 2017

Copyright of Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| | |
|---|---|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | การศึกษาการใช้ระดับตัวรับพลาสมิโนเจน แอคติเวเตอร์ชนิดยูโรไคเนสในเลือดเพื่อตรวจหาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ |
| โดย | นางสาวประภัสสร ธีรศาสตร์ |
| สาขาวิชา | อายุรศาสตร์ |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | อาจารย์ แพทย์หญิง นภา ปริญญานิติกูล |

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ แพทย์หญิง นภา ปริญญานิติกูล)

.....กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง ปณิสินี ลวสุต)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ นายแพทย์ พิชัย จันทร์ศรีวงศ์)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ประภัสสร ธีรศาสตร์ : การศึกษาการใช้ระดับตัวรับพลาสมิโนเจน แอคติเวเตอร์ชนิดยูโรไคเนสในเลือดเพื่อตรวจหาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Diagnostic significance of serum urokinase plasminogen activator receptor in recurrent breast cancer in King Chulalongkorn Memorial Hospital) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. พญ. นภา ปริญญานิติกูล, หน้า.

วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินความสามารถในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยใช้ปริมาณ uPAR ในเลือด เทียบกับการวินิจฉัยมาตรฐาน

วิธีการวิจัย การวิจัยโดยการสังเกตในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะ 1 ถึง 3 ผ่านการรักษาโดยการผ่าตัด และการรักษาเสริมตามเกณฑ์มาตรฐานโดยหวังเพื่อการหายขาด ที่ได้รับการตรวจติดตามในคลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นเวลา 1 ปี โดยเจาะเลือดตรวจค่าตัวรับพลาสมิโนเจนแอคติเวเตอร์ชนิดยูโรไคเนส (suPAR), CEA, และ CA 15-3 ผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม และกลุ่มควบคุมคือไม่พบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ค่าเลือดที่ได้จะถูกนำมาคำนวณเพื่อหาค่าความไว และความจำเพาะ(Sensitivity and specificity) ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ผลการศึกษา มีอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัย 135 ราย โดยเป็นกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำ 38 ราย (28.1%) กลุ่มควบคุม 97 ราย(71.9%) โดยลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มจะเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า เช่น อยู่ในชนิดย่อยที่มีตัวรับฮอร์โมน 66% เทียบกับ 50%ในกลุ่มควบคุม และกลุ่มกลับเป็นซ้ำมีผู้ป่วยชนิดทริปเปิลเนกาทิพ(triple negative)มากกว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำพบว่าเป็นแบบแพร่กระจาย 30 ราย(79%) และกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งเดิม 8 ราย (21.1%) ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยของ suPAR อยู่ที่ 68% และ 78% ตามลำดับที่จุดตัดที่ 2392 pg/ml ส่วนการใช้ค่า CEA ร่วมกับ CA153 มีความไวและความจำเพาะอยู่ที่ 52.8% และ 92.8% ตามลำดับ

สรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าค่า suPAR สามารถช่วยการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้ โดยความไวอยู่ที่ 68% และความจำเพาะที่ 78% โดยกลุ่มที่ suPAR ใช้ในการวินิจฉัยได้ดีคือกลุ่มระยะโรคที่ 3, ชนิดทริปเปิลเนกาติพ, และโปรเจสเตอโรนเป็นลบ

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2560

# # 5974073230 : MAJOR MEDICINE
KEYWORDS: SERUM UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR / RECURRENT BREAST CANCER / DIAGNOSTIC TEST / CEA / CA 15-3

PRAPASSORN THIRASASTR: Diagnostic significance of serum urokinase plasminogen activator receptor in recurrent breast cancer in King Chulalongkorn Memorial Hospital. ADVISOR: NAPA PARINYANITIKUL, pp.

Objective: To evaluate performance of serum Urokinase-type plasminogen activator receptor as a diagnostic tool for recurrent breast cancer.

Method: One hundred and thirty-five breast cancer patients who had completed primary treatment were enrolled. Thirty-eight were in newly-diagnosed recurrent group and 97 were in non-recurrent group(control group). Blood test for suPAR, CEA, and CA153 were analyzed for sensitivity and specificity for diagnosis of recurrence. Baseline characteristics, staging, previous treatment, and survival data were also collected for further analysis.

Results: Most of the patients(53%) had stage II at the diagnosis. Sixty percent of them had hormone receptor positive and HER2 negative, 11% was HER2 over-expression, while 5.9% was triple negative. In recurrent group, distant metastasis was found in 78%. Level of suPAR in recurrent group was significantly higher compared to control group with median of 2846 pg/ml. Median levels of local recurrent and distant metastasis were 2396 and 3092 pg/ml. The sensitivity and specificity for diagnosis of recurrent breast cancer of suPAR were 68% and 78% at cut off of 2392 pg/ml. While combination of CEA and/or CA15-3 has sensitivity and specificity of 52.8% and 92.8%.

Conclusion: In recurrent breast cancer patients, suPAR level increased significantly regardless of local or metastatic disease. Sensitivity for the diagnosis was better than CEA and CA153 in combination with cut-off at 2392 pg/ml.

Department: Medicine
Field of Study: Medicine
Academic Year: 2017

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

# กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก อาจารย์ นภา ปริญญานิติกุล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ ดอกเตอร์ธนะภูมิ รัตนานุพงศ์ ที่ให้คำปรึกษาเกี่ยวกับวิธีคำนวณผลการศึกษา และการตีความจากผลการคำนวณต่างๆ อย่างดีเสมอมา ผู้วิจัยจึงขอกราบขอบพระคุณทั้งสองท่านอย่างสูง ไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่หน่วยงานอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวมถึงเจ้าหน้าที่ฝ่ายศูนย์วิจัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือด รวมถึงขอบพระคุณผู้ป่วยและญาติทุกท่านที่เสียสละเวลาในการร่วมโครงการวิจัยนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าว ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา และสามี ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

**สารบัญ**

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ
กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ
สารบัญ ..... ช
สารบัญตาราง ..... ญ
สารบัญภาพ ..... ฎ
สารบัญแผนภูมิ ..... ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ ..... ฐ
บทที่ 1 ..... 1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย ..... 1
1.2 คำถามของการวิจัย ..... 6
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย ..... 6
1.4 สมมติฐาน ..... 6
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น ..... 6
1.6 กรอบความคิดแนววิจัย ..... 7
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย ..... 8
1.8 รูปแบบการวิจัย ..... 10
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ ..... 10
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม ..... 11
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย ..... 12
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย ..... 12
1.13 อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problem) ..... 13

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หน้า

บทที่ 2 ..... 14
2.1 ข้อมูลทั่วไปของมะเร็งเต้านม ..... 14
2.2 การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ..... 16
2.3 การเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งเต้านม ..... 18
2.4 การตรวจติดตาม เพื่อวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ..... 20
2.5 การวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ..... 21
2.6 ความสำคัญของสารบ่งชี้มะเร็ง ..... 21
2.7 การใช้สารบ่งชี้มะเร็งหลังจากการรักษาในระยะต้นของมะเร็งเต้านม ..... 23
2.8 ค่าสารบ่งชี้มะเร็ง CEA (Carcinoembryonic antigen) และ CA 15-3 (Cancer antigen 15-3) ..... 25
2.9 ระบบยูโรไคเนสพลาสมิโนเจนแอคติเวเตอร์ (Urokinase plasminogen activator system) ..... 27
2.10 หน้าที่ทางชีววิทยาของ uPAR (Biological functions of uPAR) ..... 28
2.11 ผลของ uPA และ PAI-1 ต่อการพยากรณ์โรค (Prognostic impact of uPA and PAI-1) ..... 29
2.12 Serum uPAR (suPAR) ..... 30
2.13 ค่าครึ่งชีวิตของ suPAR (Half-life of serum uPAR) ..... 31
บทที่ 3 ..... 32
3.1 รูปแบบการวิจัย ..... 32
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย ..... 32
3.3 ขนาดตัวอย่าง ..... 33
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย ..... 34
3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection) ..... 37
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics) ..... 37

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หน้า

บทที่ 4 ..... 39
4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา ..... 39
4.2 ผลการศึกษา ..... 43
1) การใช้ค่า suPAR ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ..... 43
2) การเปรียบเทียบการใช้ค่า suPAR ในการวินิจฉัย เทียบกับค่า CEA และ CA15-3 ..... 46
3) การศึกษา subgroup analysis ..... 48
บทที่ 5 ..... 51
5.1 อภิปรายผล ..... 51
5.2 จุดแข็งของการวิจัย ..... 57
5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย ..... 58
5.4 ข้อเสนอแนะ ..... 59
..... 60
รายการอ้างอิง ..... 60
ภาคผนวก ..... 66
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ ..... 72

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# สารบัญตาราง

ตาราง 1 แสดงการแบ่งระยะของมะเร็งเต้านม ตามระบบ TNM ..... 8

ตาราง 2 แสดงลักษณะทางอิมมูโนพยาธิวิทยา เกรด ความชุก พยากรณ์โรค ที่แตกต่างกันในแต่ละชนิดของมะเร็งเต้านม ..... 15

ตาราง 3 แสดงจำนวนและร้อยละของอาสาสมัครโดยรวม และจำแนกตามกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม เกี่ยวกับปัจจัยส่วนบุคคล และข้อมูลทั่วไปก่อนเข้าร่วมการวิจัย ..... 41

ตาราง 4 แสดงค่ากลาง ค่าเฉลี่ย และพิสัย (range) ของค่าสารบ่งชี้มะเร็ง suPAR, CEA, และ CA153 ตามลำดับ ..... 44

ตาราง 5 แสดงค่าความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าพื้นที่ใต้กราฟของแต่ละวิธีวินิจฉัย ..... 47

ตาราง 6 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อค่า AUC และ Odd ratio ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยใช้ค่า suPAR ..... 48

ตาราง 7 แสดงกลุ่มย่อย (subgroups) ที่พบว่าความสามารถในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยใช้ suPAR ดีกว่าประชากรทั่วไป ..... 49

ตาราง 8 แสดงลักษณะพื้นฐาน และข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยรายที่มีค่า suPAR สูงมากกว่า 4438 pg/ml ..... 52

ตาราง 9 แสดงค่าความไว ความจำเพาะ PPV, NPV, likelihood ratio, และ AUC ของ suPAR และการใช้ suPAR ร่วมกับ CA153 โดยวิธีต่างๆ ..... 56

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# สารบัญภาพ

รูป 1 กลไกการเกิดการลุกลาม (invasion) และการแพร่กระจาย (metastasis) ของเซลล์มะเร็งผ่านทางพลาสมิน ..... 3

รูป 2 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย ..... 7

รูป 3 แสดงถึงความเชื่อในปัจจุบันของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม การรักษามะเร็งเต้านมเฉพาะที่ในตำแหน่งที่เกิดมะเร็งและรักษาตั้งแต่แรกเริ่มยังสามารถเกิดการกลับเป็นซ้ำได้เนื่องจาก ก.การมีอยู่ของ Cancer stem cells ข.การเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งเป็นชนิดที่รุนแรงมากขึ้น ..... 17

รูป 4 แสดงถึง urokinase plasminogen activator system ..... 28

รูป 5 แสดงกลไกการทำงานของ uPAR ..... 29

รูป 6 แสดงกราฟเส้นจากความสัมพันธ์ระหว่างอัตราผลบวกจริงและผลบวกปลอม หรือ ROC curve (Receiver Operating Characteristic Curve) ..... 45

รูป 7 แสดงตำแหน่งของจุดตัดที่เหมาะสมที่ได้จากการคำนวณด้วย Youden index (ซ้าย) และค่าพื้นที่ใต้กราฟของจุดตัดที่ uPAR $\geqslant$ 2392 pg/ml (ขวา) ..... 46

รูป 8 แสดงจุดตัดของ uPAR (2392 pg/ml), CEA (>5 ng/ml), และ CEA (>30 U/ml) รวมถึงค่าพื้นที่ใต้กราฟของแต่ละสารบ่งชี้มะเร็ง ..... 47

รูป 9 แสดงแผนภูมิค่า uPAR ของแต่ละชนิดย่อยมะเร็งเต้านม แบ่งตามกลุ่ม (ซ้าย) และค่า uPAR ในแต่ละกลุ่ม เมื่อค่าตัวรับโปรเจสเตอโรนเป็นบวกหรือลบ (ขวา) ..... 50

รูป 10 แสดงค่า AUC ของ uPAR และการใช้ uPAR ร่วมกับ CA153 ..... 57

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

# สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิ 1 ค่า serum urokinase-type plasminogen activator receptor (s-uPAR) ในหน่วย pg/ml ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (Patients with metastases), มะเร็งเต้านมที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย (Patients without metastases), และคนปกติไม่มีโรค (Controls) ..... 5

แผนภูมิ 2 แสดงระดับ uPAR ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแบ่งตามระยะของโรค (ซ้าย) และตามขนาดก้อนเป็นมิลลิเมตร (ขวา) ..... 5

แผนภูมิ 3 สถิติมะเร็งเต้านมแบ่งตามระยะและเชื้อชาติ ในสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2005-2011 ..... 16

แผนภูมิ 4 แสดงความถี่ของการกระจายของมะเร็งเต้านมตามอวัยวะ ..... 20

แผนภูมิ 5 แสดงสัดส่วนของตำแหน่งที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (n = 37) ..... 43

แผนภูมิ 6 แสดง Box-plot ของค่า suPAR ของประชากรทั้งหมดในการศึกษา..... 44

แผนภูมิ 7 แสดง Scatter plot ระหว่างค่า suPAR กับอายุ ในผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา (ซ้าย) และแบ่งตามกลุ่มการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง (ขวา)..... 53

แผนภูมิ 8 แสดงแผนภูมิแท่ง แสดงร้อยละ (percent) ของผู้ป่วย (แกน x) ตามระยะเวลาในการตรวจสารบ่งชี้มะเร็งนับจากวันที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด (แกน y) แบ่งตามกลุ่มควบคุม (ซ้าย) และกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำ (ขวา) ..... 54

แผนภูมิ 9 แสดงกราฟ Scatter plot ของค่า suPAR ตามระยะเวลาที่ตรวจ (เดือน) นับจากวันที่ได้รับการรักษาหลักคือการผ่าตัด (เมื่อแรกวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านม) (1 = recurrent, 0 = non-recurrent)..... 55

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

# คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

| | |
|---|---|
| CA 15-3 | Cancer antigen 15-3 |
| CEA | Carcinoembryonic antigen |
| CKD | Chronic kidney disease |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay |
| ER | Estrogen receptor |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor 2 |
| PR | Progesterone receptor |
| suPAR | Serum Urokinase plasminogen activator receptor |
| u-PAR | Urokinase plasminogen activator receptor |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# บทที่ 1

# บทนำ

## 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยทั้งในประเทศไทย และทั่วโลก ในประเทศไทย อุบัติการณ์ในปี 2558 เพิ่มขึ้นเป็น 63.99 คน ต่อประชากรแสนคน เมื่อเทียบกับ 40.8 คนต่อประชากรแสนคน ในปี พ.ศ. 2553 (1) และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 3 ในกลุ่มโรคมะเร็ง คิดเป็นอัตรา 8.4 คนต่อประชากรแสนคน ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2558 (1) การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมหลังได้รับการรักษาเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ (Breast cancer-related death) โดยมะเร็งเต้านมต่างชนิดกัน โอกาสและตำแหน่งการกลับเป็นซ้ำของโรคจะแตกต่างกัน (2) ปัจจุบันการแบ่งชนิดมะเร็งเต้านมตามลักษณะทางโมเลกุล (Molecular classification) โดย Perou at al. และ Sorlie et al เป็นที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และในการประชุมเซนต์กัลป์เลน (St. Gallen International Breast Cancer Conference) แนะนำให้ใช้เพื่อพิจารณาการรักษาตั้งแต่ปี 2011 แบ่งเป็น

1) ชนิดลูมินอล (Luminal subtypes) มะเร็งเต้านมส่วนใหญ่จะตกอยู่ในกลุ่มนี้ เป็นกลุ่มที่มีตัวรับเอสโตรเจนเป็นบวก แบ่งย่อยเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดเอ และ ชนิดบี โดยชนิดเอจะมีการแสดงของยีนเกี่ยวกับเอสโตรเจนที่มากกว่า และมีการแสดงออกของยีนเฮอร์ทู (HER-2) และยีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์น้อย ส่วนในกลุ่มบี มีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวกับตัวรับเอสโตรเจนน้อยกว่า และอาจมีการแสดงออกของยีนเฮอร์ทู (HER-2) ที่แตกต่างกัน
2) ชนิดทริปเปิลเนกาติพ (Triple negative subtype) หมายถึงกลุ่มที่มีตัวรับเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนเป็นลบ รวมถึงเฮอร์ทู เป็นลบ มีการแสดงออกของยีนเกี่ยวกับการแบ่งเซลล์และไซโตเคอราติน (Cytokeratins) ที่มาก มีการเสียยีนที่ควบคุมวัฏจักรเซลล์ (Cell cycle) ซึ่งรวมแล้วนำไปสู่การพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

3) ชนิดเฮอร์ทู (HER-2 enriched subtype) มีประมาณ 10% ถึง 15% ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด มีลักษณะการแสดงออกของยีนเฮอร์ทูและยีนเกี่ยวกับการแบ่งเซลล์มาก และมีการแสดงออกของยีนตัวรับเอสโตรเจนน้อย (3)

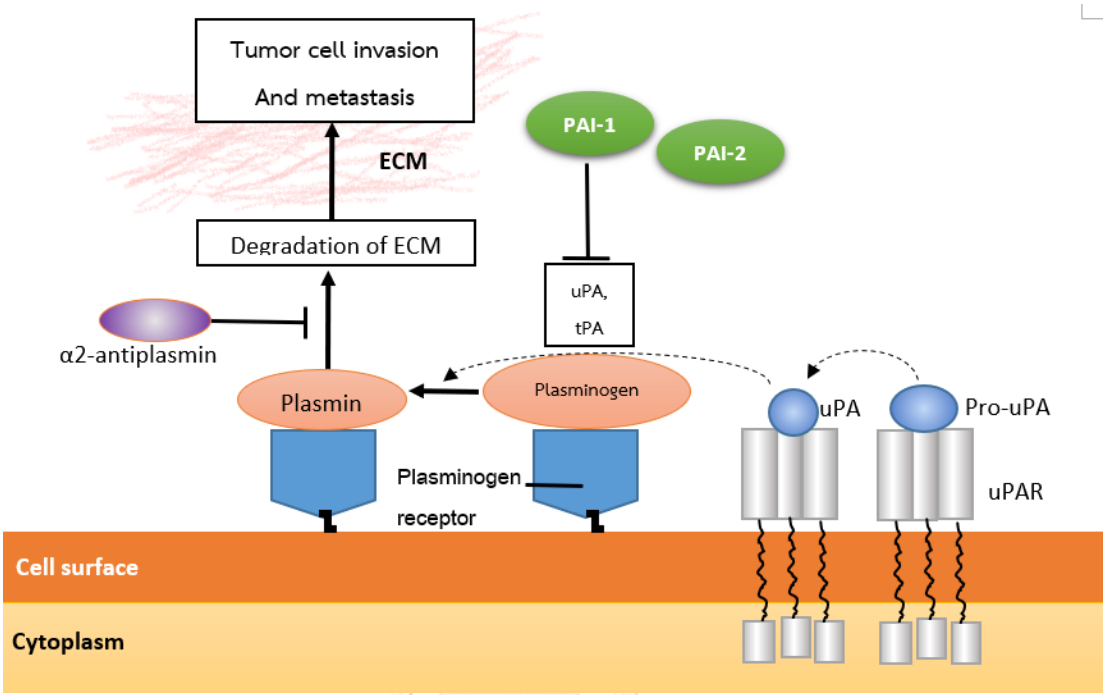
ยกตัวอย่างการกลับเป็นซ้ำที่แตกต่างกัน คือ กลุ่มตัวรับเอสโตรเจนลบ อากาสกลับเป็นซ้ำในช่วง 5 ปี แรกหลังวินิจฉัยจะมากกว่ากลุ่มตัวรับเอสโตรเจนบวก ซึ่งกลุ่มนี้จะกลับมาช้ากว่า คือ ประมาณ 10-15 ปี หลังวินิจฉัย (4) แม้ว่าปัจจุบัน การรักษามะเร็งเต้านมได้มีการพัฒนาขึ้นอย่างมาก แต่การตรวจหาการกลับมาของตัวโรคกลับยังไม่มีวิธีการใหม่ที่ช่วยให้วินิจฉัยการกลับมาของโรคได้เร็วขึ้น ซึ่งการเริ่มการรักษาที่เร็วขึ้นเชื่อว่าน่าจะมีประโยชน์ แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษารองรับอย่างชัดเจน

ปัจจุบัน มีการตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง (tumor marker) เช่น CEA และ CA 15-3 ในเลือดโดยแพทย์เพื่อติดตามอาการ แต่จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยตรวจสารบ่งชี้มะเร็งในผู้ป่วยหญิง 813 ราย ในมิวนิค ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998 ถึง 2010 โดยตรวจทุก 6 สัปดาห์ เริ่มตั้งแต่ได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัด อันได้แก่ เคมีบำบัด และ/หรือ ฉายแสง ครบแล้ว พบว่าการใช้ค่า CEA ที่เพิ่มจากค่า baseline 100% จะมีความไว (Sensitivity) ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำ 21.3% ส่วนค่า CA 15-3 จะมีความไว (sensitivity) 38.3% ส่วนความจำเพาะ (specificity) ของทั้งสองชนิดอยู่ที่ 100% และหากนำมาใช้ร่วมกันคือ เป็นบวกทั้งคู่จะมีความไว (sensitivity) อยู่ที่ 55.3% (5) ซึ่งถือว่าเป็นเครื่องมือตรวจวินิจฉัยที่ยังไม่ดีนัก และยังไม่มีการบรรจุอยู่ในแนวทางเวชปฏิบัติ (guideline) ปัจจุบัน การศึกษานี้จึงต้องการหาว่าการตรวจ Urokinase plasminogen activator receptor (u-PAR) ในเลือด จะสามารถเป็นเครื่องมือการวินิจฉัยที่ดีขึ้นได้หรือไม่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Urokinase plasminogen activator (u-PA) เป็นเอนไซม์ที่เมื่อจับกับ Urokinase plasminogen activator receptor (u-PAR) บนผิวเซลล์ จะกลายเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ (active form) ทำหน้าที่เปลี่ยนพลาสมิโนเจน ( plasminogen) เป็นพลาสมิน (plasmin) ซึ่งทำหน้าที่หลักในการสลายลิ่มเลือด และกระบวนการสลาย (degradation) ของ extracellular matrix (ECM) proteins และอาจมีส่วนในการกระตุ้นการทำงานของโปรตีนอื่นๆที่อยู่ใน ECM ซึ่งอยู่ในสภาพไม่มีฤทธิ์ (inactive form) ตามมา อันได้แก่ matrix-metalloproteinases (MMPs), growth factors ต่างๆ รวมถึง TGF-$\beta$ , basic fibroblast growth factor, และ vascular endothelial growth factor (VEGF) (รูปภาพที่ 1) (6)

*รูป 1 กลไกการเกิดการลุกลาม (invasion) และการแพร่กระจาย (metastasis) ของเซลล์มะเร็ง ผ่านทางพลาสมิน ดัดแปลงจาก Didiasova M., et al. (6)*



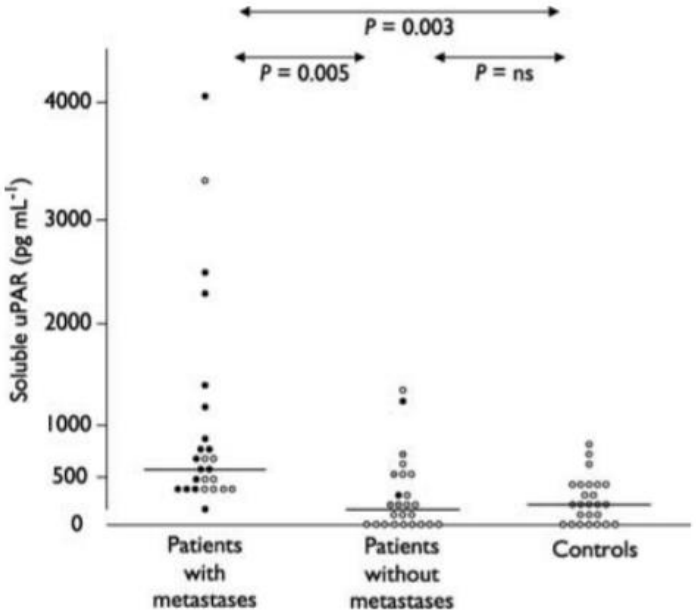

มีการศึกษาเกี่ยวกับปริมาณของ u-PA บนชิ้นเนื้อมะเร็งที่ได้จากการผ่าตัด โดยในการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) โดยสมาชิก European Organization for Research and Treatment of Cancer-Receptor and Biomarker Group (EORTC-RBG) โดยรวบรวมข้อมูลจาก 9 ประเทศในยุโรป โดยข้อมูลจากผู้ป่วย 8377 ราย ตั้งแต่ ค.ศ. 1978 ถึง 1995 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบค่า uPA และ PAI-1 สูงในชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมมีความสัมพันธ์กับอัตราชีพรอดอย่างปราศจากโรค (Recurrence Free Survival) และอัตราชีพรอดโดยรวม (Overall Survival) ที่แย่กว่า โดยเมื่อวิเคราะห์ระดับพหุตัวแปร (Multivariate analysis) แล้วพบว่าการมีโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองเป็นตัวบ่งชี้พยากรณ์โรคที่ดีที่สุด และค่า uPA และ PAI-1 สามารถพยากรณ์โรคได้รองลงมา (7) และต่อมาได้มีการทดลองแบบสุ่ม (Randomized trial) รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย 689 ราย ตั้งแต่ ค.ศ. 1993 ถึง 1998 ที่เป็นมะเร็งเต้านมที่ไม่ได้กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (N0 disease) ในผู้ป่วยที่ uPA ≤ 3 ng/mg และ PAI-1 ≤ 14 ng/mg จะไม่ได้รับการรักษาเสริมเคมีบำบัด ส่วนผู้ป่วยที่มีค่า uPA > 3 ng/mg และ/หรือ PAI-1 > 14 ng/mg จะถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือรับยาเคมีบำบัด เทียบกับสังเกตการณ์ พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ระดับ uPA/PAI-1 สูงที่ไม่ได้รับยา

เคมีบำบัดเสริม มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดเสริม และมากกว่ากลุ่มที่ค่า uPA/PAI-1 ต่ำ (8) ในแนวทางเวชปฏิบัติของ American Society of Clinical Oncology (ASCO) ปีล่าสุด จึงได้ระบุว่าอาจมีการตรวจ uPA/PAI-1 กรณีที่ผู้ป่วยมีตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก เฮอร์ทูเป็นลบ และไม่มีโรคไปที่ต่อมน้ำเหลือง เพื่อพิจารณาการรักษาเสริมโดยการให้เคมีบำบัด (9)

แต่การนำ uPA/PAI-1 มาใช้ยังไม่แพร่หลาย ส่วนหนึ่งเนื่องจากความยุ่งยากในการตรวจ เพราะเป็นการตรวจในชิ้นเนื้อ และต้องได้ชิ้นเนื้อที่มากพอ ต่อมาจึงมีการศึกษาปริมาณ u-PA ,PAI-1, และรวมถึง uPAR ในเลือดก่อนผ่าตัดของผู้หญิง 192 ราย ตรวจโดยวิธี ELISA เทียบกับในชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยรายเดียวกัน ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับปริมาณในชิ้นเนื้อโดย uPAR มีความสัมพันธ์มากที่สุด ($r2 = 0.61$, $p = 0.001$) รองลงมาเป็น uPA ($r2 = 0.35$), และ PAI-1 ( $r2 = 0.11$) (10), (11) ค่า uPAR ในเลือดจึงเป็นที่สนใจมากขึ้น ต่อมาในปี ค.ศ. 2003 มีการศึกษาค่า serum uPAR ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจาย 25 ราย เทียบกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย 25 ราย และคนปกติไม่มีโรคอีก 25 ราย พบว่า u-PAR ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายมีค่ามากกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ยังไม่มีการแพร่กระจายและคนปกติไม่มีโรค อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยในแต่ละกลุ่มอยู่ที่ 420 pg/ml, 145 pg/ml, และ 190 pg/ml ($p = 0.003$) (แผนภูมิที่ 1) (12) และนอกจากนั้นการศึกษาในปี ค.ศ. 2013 ยังพบเพิ่มเติมว่าปริมาณ u-PA ก่อนผ่าตัดเต้านมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 103 ราย ที่เพิ่มมากขึ้นในเลือดสัมพันธ์กับขนาดเนื้องอกและเพิ่มขึ้นตามระยะของโรค (แผนภูมิที่ 2) (13) การตรวจ u-PAR จึงเป็นค่าที่น่าจะสามารถนำมาใช้วินิจฉัยการกลับมาของมะเร็งเต้านมได้

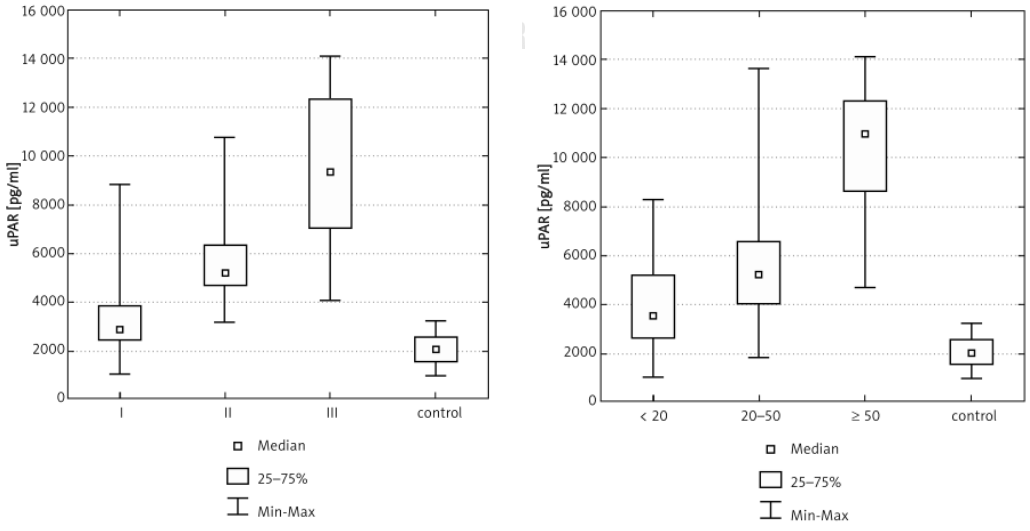
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

*แผนภูมิ 1 ค่า serum urokinase-type plasminogen activator receptor (s-uPAR) ในหน่วย pg/ml ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (Patients with metastases), มะเร็งเต้านมที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย (Patients without metastases), และคนปกติไม่มีโรค (Controls) จากการศึกษาของ M.R. Nijziel, et al, 2003 (12)*




*แผนภูมิ 2 แสดงระดับ uPAR ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแบ่งตามระยะของโรค (ซ้าย) และตามขนาดก้อนเป็นมิลลิเมตร (ขวา) จากการศึกษาของ Anna Thielemann, et al., 2013. (13)*

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก: ปริมาณ uPAR ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่ได้รับการรักษาและอยู่ในระหว่างการติดตามการรักษา สามารถช่วยการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

Can serum uPAR of breast cancer patients with completed primary treatment aimed for cure and during surveillance be used to diagnose recurrent breast cancer disease?

คำถามรอง: ปริมาณ uPAR ในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่ตำแหน่งเดิม แตกต่างจากการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายหรือไม่ และปริมาณ uPAR สามารถบอกพยากรณ์โรคได้หรือไม่

Are levels of suPAR in local recurrent breast cancer patients different from those who recur as distant metastasis? And are levels of suPAR predict prognosis of breast cancer?

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

วัตถุประสงค์เพื่อความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมของปริมาณ uPAR ในเลือด เทียบกับการวินิจฉัยมาตรฐาน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.4 สมมติฐาน

ปริมาณ serum uPAR ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสามารถช่วยวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้

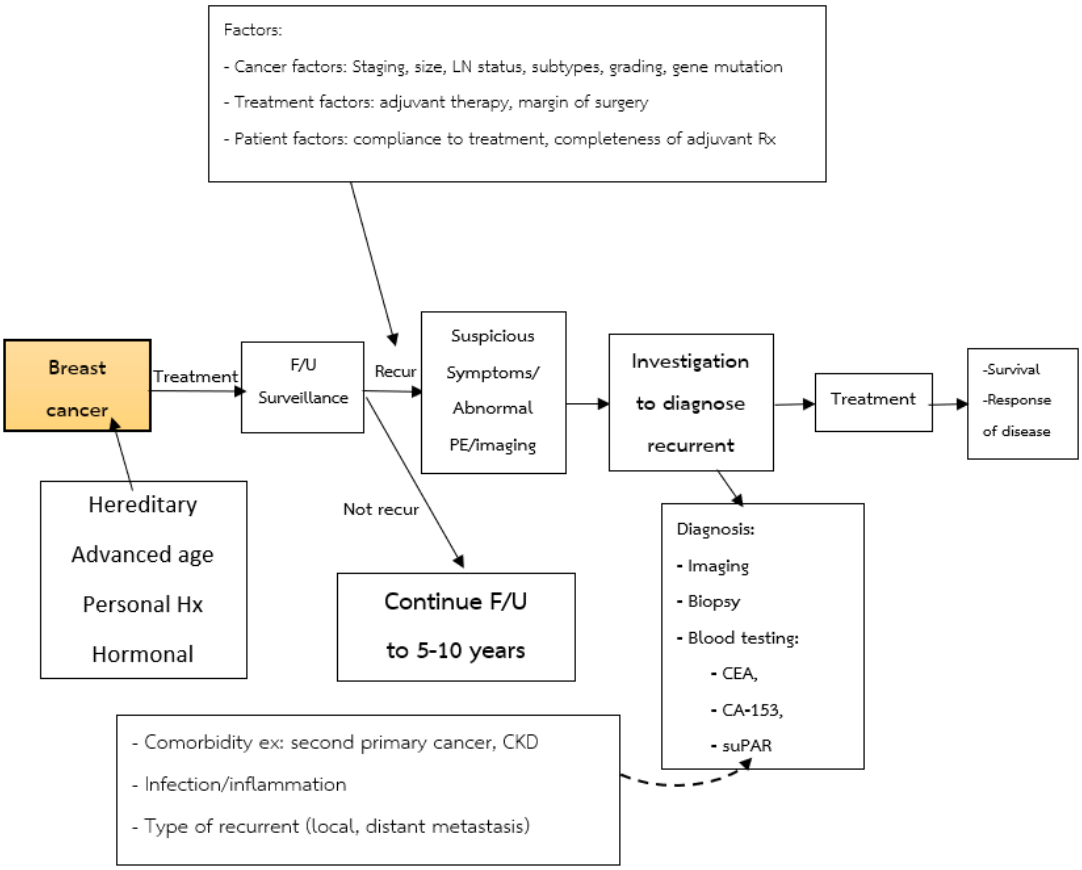
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่เข้าร่วมการศึกษาต้องได้รับการรักษาหลักซึ่งหวังหายขาด อันได้แก่ การผ่าตัดเรียบร้อยแล้ว รวมถึงการฉายแสง และ/หรือการได้ยาเคมีบำบัดเสริมตามข้อบ่งชี้ครบแล้ว

แต่อาจยังรับประทานยาต้านฮอร์โมนตามหลังการผ่าตัดได้ และต้องไม่มีโรคประจำตัวอื่นที่อาจทำให้มีผลต่อค่า suPAR เช่น โรคไตวาย เป็นต้น

1.6 กรอบความคิดแนววิจัย

*รูป 2 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย*



1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (Recurrent breast cancer) คือผู้ป่วยที่เคยได้รับวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมยืนยันโดยผลตรวจชิ้นเนื้อและตรวจติดตามพบอาการผิดปกติ ซึ่งทำการถ่ายภาพทางรังสี หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบลักษณะการกลับมาของโรค ซึ่งอาจตรวจหรือไม่ตรวจชิ้นเนื้อซ้ำก็ได้ กรณีที่ไม่ต้องตรวจชิ้นเนื้อเพิ่มเติม ได้แก่ในกรณีที่ลักษณะทางรังสีวิทยาเข้าได้กับลักษณะของการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายของมะเร็งเต้านม โดยแพทย์ผู้ตรวจไม่สงสัยสาเหตุอื่น

2. อาการและอาการแสดง ที่สงสัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมและต้องทำการตรวจเพิ่มเติม เพื่อยืนยันการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ การคลำพบก้อนที่เกิดขึ้นใหม่ ซึ่งอาจเป็นก้อนที่คอ เต้านม หรือรักแร้ เป็นต้น ผื่นหรือการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังบริเวณเต้านม หรือหน้าอก อาการแน่นหน้าอก การเปลี่ยนแปลงของลักษณะรูปร่าง หรือขนาดของเต้านม และอาการบวมของเต้านมหรือแขน (ดัดแปลงจากเวชปฏิบัติ American Society of Clinical Oncology 2016 (14)) รวมถึงอาการไอเรื้อรังที่ไม่มีสาเหตุชัดเจน อาการปวดตามตัวที่เกิดขึ้นใหม่โดยไม่มีสาเหตุอื่นชัดเจน และอาการผิดปกติทางระบบประสาทและไขสันหลัง

3. การแบ่งระยะของมะเร็งเต้านม ตาม TNM ดัดแปลงจากแนวทางเวชปฏิบัติ National Comprehensive Cancer Network ฉบับที่ 1 ประจำปี ค.ศ. 2017 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2017 (15))

*ตาราง 1 แสดงการแบ่งระยะของมะเร็งเต้านม ตามระบบ TNM*

| **ขนาดของก้อน (T staging)** | **คำอธิบาย** |
|---|---|
| Tx | ไม่สามารถประเมินก้อนได้ |
| T0 | ไม่มีหลักฐานของก้อน |
| Tis | มะเร็งระยะต้นที่อยู่บนชั้นของเซลล์ปกติยังไม่แทรกเข้าไปในเนื้อเยื่อปกติ (Carcinoma in situ) |
| T1 | ขนาดของก้อน ≤ 2 เซนติเมตร |
| T2 | ขนาดก้อนมากกว่า 2 เซนติเมตร แต่ ≤ 5 เซนติเมตร |
| T3 | ขนาดของก้อนมากกว่า 5 เซนติเมตร |
| T4 | ก้อนติดกับผนังหน้าอก และ/หรือผิวหนัง (มีลักษณะเป็นแผลหรือตุ่มนูน) |

| **ต่อมน้ำเหลือง (N)** | **คำอธิบาย** |
|---|---|
| N0 | ไม่พบมะเร็งในต่อมน้ำเหลือง |
| N1 | มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ 1-3 ต่อม และ/หรือต่อมน้ำเหลืองใต้กระดูกซี่โครง (internal mammary nodes) จากการตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (sentinel lymph node biopsy) |
| N1mi | มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองแบบไมโคร(micrometastasis) ซึ่งหมายถึงมีการลุกลามมากกว่า 0.2 มิลลิเมตร และ/หรือ มากกว่า 200 เซลล์ แต่ไม่มากกว่า 2 มิลลิเมตร |
| N2 | มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ 4-9 ต่อม หรือคลำได้ต่อมน้ำเหลืองใต้กระดูกซี่โครง (internal mammary nodes) จากการตรวจร่างกายหรือภาพถ่ายรังสีโดยไม่มีต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ |
| N3 | มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้ ≥ 10 ต่อม<br>หรือ ตรวจพบลุกลามต่อมน้ำเหลืองใต้กระดูกไหปลาร้า (infraclavicular lymph nodes)<br>หรือตรวจร่างกายหรือถ่ายภาพรังสีพบลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองใต้กระดูกซี่โครง (internal mammary lymph nodes) ด้านเดียวกันร่วมกับตรวจพบต่อมน้ำเหลืองรักแร้ระดับ 1 หรือ 2 จำนวน ≥ 1 ต่อม<br>หรือตรวจพบลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้ > 3 ต่อม และพบต่อมน้ำเหลืองใต้กระดูกซี่โครงจากการตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล<br>หรือตรวจพบการลุกลามต่อมน้ำเหลืองเหนือกระดูกไหปลาร้าด้านเดียวกัน |
| **การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (M)** | **คำอธิบาย** |
| M0 | ไม่พบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น |
| M1 | แพร่กระจายไปอวัยวะอื่น |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

| ระยะโรคมะเร็งเต้านม | เกณฑ์ | | |
|---|---|---|---|
| ระยะ 1A | T1 | N0 | M0 |
| ระยะ 1B | T0 | N1mi | M0 |
| | T1 | N1mi | M0 |
| ระยะ 2A | T0 | N1 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| ระยะ 2B | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| ระยะ 3A | T0 | N2 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| ระยะ 3B | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| ระยะ 3C | T ใดๆ | N3 | M0 |
| ระยะ 4 | T ใดๆ | N ใดๆ | M1 |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงสังเกต แบบ Cross-sectional

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ผู้ป่วยที่ตรวจพบมะเร็งเต้านมชนิดใดก็ได้ ในระยะ 1A ถึง 3C ที่ได้รับการรักษาโดยหวังหายขาดแล้วตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร และตรวจติดตามอาการอย่างสม่ำเสมอที่แผนก

อายุรศาสตร์ มะเร็งวิทยา จะได้รับการอธิบายข้อมูลและสอบถามความสมัครใจเพื่อเข้างานวิจัยและเจาะเลือดทั้งหมด 1 ครั้ง

หลังจากอาสาสมัครให้ความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการเจาะเลือด 1 ครั้ง เพื่อตรวจ serum uPAR, CEA, และ CA15-3 โดยผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มที่ติดตามแล้วพบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม และกลุ่มควบคุม (ไม่พบการกลับเป็นซ้ำ) ในจุดเวลาที่ทำการเจาะเลือด โดยกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำต้องได้รับการเจาะเลือดตรวจ serum CA 15-3, CEA, และ uPAR ก่อนจะได้รับการรักษาเพิ่มเติม หรือหลังเริ่มรักษาไม่เกิน 1 เดือน หากเริ่มรักษามาแล้วเกิน 1 เดือน จะถือว่าไม่เข้าเกณฑ์การเข้าร่วมงานวิจัย

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

<u>หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)</u>

ผู้วิจัยเคารพในความเป็นส่วนตัว และการรักษาความลับ โดยการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยจะอยู่ในแบบบันทึกข้อมูล ไม่สามารถระบุถึงตัวบุคคลได้ และไม่เปิดเผยข้อมูลผู้ป่วยหากไม่ได้รับอนุญาต

กรณีผู้ป่วยที่เข้ากับ inclusion criteria ของงานวิจัย ผู้ดำเนินการวิจัยจะมีการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<u>หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)</u>

เนื่องด้วย ตามมาตรฐานแพทย์จะนัดตรวจติดตามผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาทุก 3-6 เดือน และมีการเจาะเลือดเป็นระยะอยู่เดิมเพื่อติดตามการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ดังนั้นความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น ได้แก่ การโดนเจาะเลือดหลายครั้งมากขึ้น ในบางรายมีการเจาะเลือดอยู่แล้วทำให้ไม่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น และยังได้รับประโยชน์ในการตรวจติดตาม เฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมอย่างสม่ำเสมอ

<u>หลักความยุติธรรม (Justice)</u>

การศึกษานี้มีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน จะมีสอบถามความสมัครใจในการเข้าร่วมตามเกณฑ์ทุกคน เลือกตามความสมัครใจของอาสาสมัคร ในผู้ที่ร่วมงานวิจัยยังคงได้รับการรักษาตามมาตรฐานอย่างเท่าเทียมกัน

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

- เนื่องจากการตรวจ serum PAR เพื่อใช้ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมนั้นยังไม่มีผู้วิจัยมาก่อน ในเบื้องต้นจึงยังไม่ทราบ cut point และ sensitivity ที่ชัดเจน โดยการคำนวณขนาดประชากร คิดจาก sensitivity ในการศึกษาก่อนหน้าซึ่งเป็นการใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน เทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นมะเร็งเต้านม ดังนั้นค่าคำนวณขนาดประชากรอาจคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้

- เนื่องจากการตรวจ serum uPAR ยังไม่มี standard ชัดเจน ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ ELISA kit ของบริษัท R and D ซึ่งมีการใช้ในการวิจัยก่อนหน้าซึ่งพบว่าผลการตรวจมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ที่เป็นมะเร็งเต้านมและประชากรปกติ (13)

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัยนี้ คือ การได้ทราบประโยชน์ในการใช้ serum uPAR ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม เพื่อในอนาคตอาจมีประโยชน์ในการใช้ติดตามการรักษาของผู้ป่วย และทำนายการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านม

1.13 อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problem)

เนื่องจากทางผู้ดำเนินการวิจัย มีเวลาเก็บข้อมูลไม่มาก มีโอกาสที่จำนวนประชากร (sample) อาจจะไม่เพียงพอให้ได้ตาม power ที่ตั้งใจไว้ ทางผู้ดำเนินการวิจัยจึงพยายามเริ่มเก็บข้อมูลให้เร็วที่สุด และขอความร่วมมือกับทางคลินิกมะเร็งวิทยา เพื่อขอรายชื่อผู้ป่วยที่จะมาตรวจในแต่ละวันล่วงหน้า เพื่อให้ได้มีเวลาสอบถามความสมัครใจเข้าร่วมโครงการ และให้ได้อาสาสมัครมากที่สุดเท่าที่เป็นไปได้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

# บทที่ 2

# ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

## 2.1 ข้อมูลทั่วไปของมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยทั่วโลก โดยเป็นมะเร็งที่มีความหลากหลายในด้านพยาธิวิทยา และลักษณะทางชีววิทยา การแบ่งชนิดจึงมีความสำคัญต่อการตัดสินใจในการรักษา โดยปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรคและการพิจารณาการรักษา ประกอบไปด้วย ตัวบ่งชี้ทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (Immunohistochemistry markers) เช่น ตัวรับเอสโตรเจน (Estrogen receptor), ตัวรับโปรเจสเตอร์โรน (Progesterone receptor), และเฮอร์ทู (HER2; Human epidermal growth factor receptor 2) ร่วมกับลักษณะทางคลินิกอันได้แก่ ขนาดเนื้องอก เกรดของเนื้องอก และการมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง หลังจากมีการพัฒนาด้านการตรวจการแสดงออกของยีนบนผิวเซลล์ทำให้เราทราบว่าการตอบสนองต่อการรักษาไม่ได้ขึ้นอยู่กับปัจจัยทางกายวิภาค แต่ขึ้นกับลักษณะโมเลกุลภายในมากกว่า โดยการแบ่งแบบนี้จะได้มะเร็งเต้านมออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มลูมินอล (Luminal subtypes), กลุ่มเฮอร์ทู (HER2 overexpression subtype) และกลุ่มเบซอล (Basal subtype) หรือที่เรียกอีกชื่อว่าทริปเปิลเนกาติพ (Triple negative subtype) โดยกลุ่มลูมินอลพบบ่อยสูดถึง 64.3% ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาฮอร์โมน แต่ตอบสนองไม่ดีต่อเคมีบำบัด ในขณะที่กลุ่มเฮอร์ทูมีกรพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แต่เป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline และ taxane กรณีให้ก่อนการผ่าตัดจะมีโอกาสตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (Complete response) มากกว่ากลุ่มลูมินอล การพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของกลุ่มเฮอร์ทูและกลุ่มเบซอล เกิดจากการมีความเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างรวดเร็วมากกว่ากลุ่มอื่น (ตารางที่ 2) (16)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

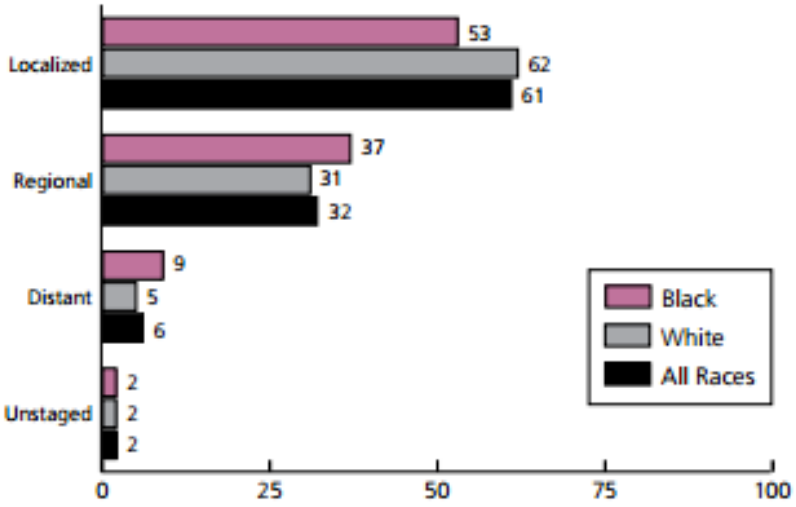
*ตาราง 2 แสดงลักษณะทางอิมมูโนพยาธิวิทยา เกรด ความชุก พยากรณ์โรค ที่แตกต่างกันในแต่ละชนิดของมะเร็งเต้านม ดัดแปลงจาก Review article: Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends, 2015 (16)*

| **ชนิดย่อยของมะเร็งเต้านม** | **ผลการย้อมอิมมูโนพยาธิ (IHC)** | **เกรดของชิ้นเนื้อ (Grade)** | **พยากรณ์โรค** | **ความชุก (Prevalence)** |
|---|---|---|---|---|
| ***กลุ่มลูมินอลเอ (Luminal A)*** | ER+/PR+ HER2-, Ki67- | 1,2 | ดี | 23.7% |
| ***กลุ่มลูมินอลบี (Luminal B)*** | ER+/PR+ HER2-, Ki67+ | 2,3 | กลาง/ แย่ | 38.8% 14% |
| ***กลุ่มเฮอร์ทู (HER2 over-expression)*** | ER-/PR- HER2+ | 2,3 | แย่ | 11.2% |
| ***กลุ่มเบซอล*** | ER-/PR- Basal marker+ | 3 | แย่ | 12.3% |

การรักษามะเร็งเต้านมนอกจากจะขึ้นกับชนิดแล้ว ยังขึ้นกับระยะของโรคด้วย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อวินิจฉัยมักจะอยู่ในระยะเริ่มต้น ส่วนน้อยที่จะพบเป็นระยะที่มีการกระจายแล้ว (แผนภูมิที่ 3) โดยการรักษาในระยะที่ยังไม่มีการกระจายจะประกอบไปด้วยการผ่าตัด ฉายแสง และการให้ยาเคมีบำบัด โดยการฉายแสงและการให้ยาเคมีบำบัดจะให้ในรายที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคมากขึ้น เช่น การมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ขนาดก้อนที่ใหญ่ และฉายแสงในกรณีผ่าตัดชนิดเก็บเต้านม (Breast conservative surgery)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

*แผนภูมิ 3 สถิติมะเร็งเต้านมแบ่งตามระยะและเชื้อชาติ ในสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2005-2011 ภาพจากสมาคมโรคมะเร็งแห่งสหรัฐอเมริกา (American Cancer Society) ปี ค.ศ.2015 (17)*




2.2 การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

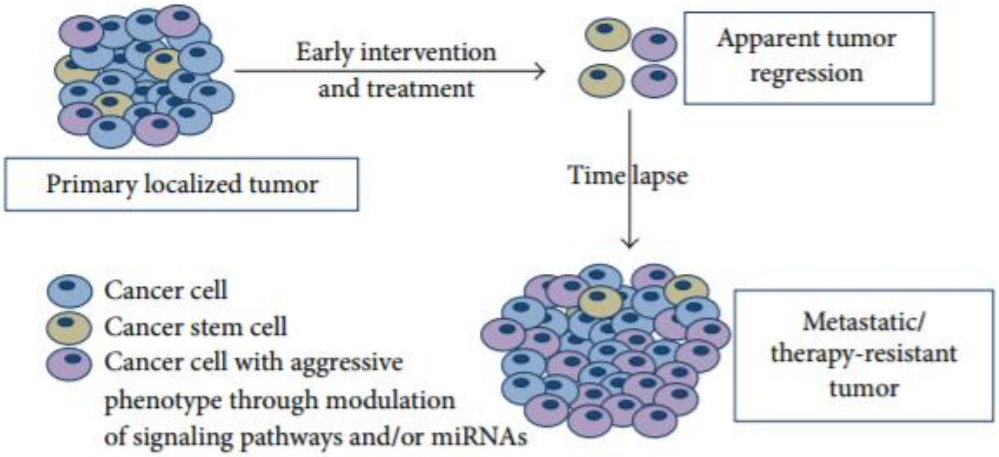
1) การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมข้างเดิม (Ipsilateral breast tumor recurrence) หลังจากการผ่าตัดเก็บเต้านม มีทฤษฎี 2 ประการ คือ การมีการกลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งเดิมอาจเกิดจากการเริ่มมีโรคตั้งแต่ก่อนการตรวจพบมะเร็งเต้านมแรก แต่เป็นมะเร็งที่มีหลายตำแหน่งแต่แรกที่วินิจฉัย อย่างที่สอง คือ การกลับมาที่บริเวณเดิมอย่างแท้จริง โดยที่ยังไม่มีการกระจายไปที่บริเวณอื่น (4)
2) ปัจจัยทางโมเลกุลที่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ได้แก่

- สเต็มเซลล์มะเร็ง (Cancer stem cells) เป็นเซลล์ในกลุ่มประชากรเซลล์มะเร็งที่มีความสามารถในการทำให้เกิดเซลล์ใหม่และทำให้เกิดการเติบโตตามสายการแบ่งตัวที่แตกต่างกัน (Heterogeneous lineage) คือมีความสามารถเหมือนเซลล์ต้นกำเนิด (Stem cells) นั่นเอง จึงมีความสามารถในการเริ่มต้นเกิดมะเร็ง ปัจจุบันเชื่อว่า Cancer stem cells มีความเกี่ยวข้องกับกลไกการดื้อยา การกลับเป็นซ้ำ และการกระจายของมะเร็ง (รูปภาพที่ 3)

- Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) เป็นกระบวนการที่เซลล์เยื่อบุผิวมีความเปลี่ยนแปลงไป ทั้งในแง่รูปร่างและหน้าที่ โดยมีการพัฒนาของเซลล์ไปจากเนื้อเยื่อบุผิว (Loss of epithelial differentiation) กลายเป็นลักษณะของเนื้อเยื่อประสานมีเซนไคน์ (mesenchyme) แทน ซึ่งทำให้เซลล์มีความสามารถในการเคลื่อนที่และรุกรานได้มากขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

*รูป 3 แสดงถึงความเชื่อในปัจจุบันของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม การรักษามะเร็งเต้านมเฉพาะที่ในตำแหน่งที่เกิดมะเร็งและรักษาตั้งแต่แรกเริ่มยังสามารถเกิดการกลับเป็นซ้ำได้เนื่องจาก ก. การมีอยู่ของ Cancer stem cells ข.การเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งเป็นชนิดที่รุนแรงมากขึ้น เซลล์มะเร็งที่เปลี่ยนไป และcancer stem cells ดื้อต่อการรักษาแบบปกติและมีความสามารถในการแพร่กระจายสูง (4)*




- เบต้าอินทีกริน (β1-integrin) สืบเนื่องจากการค้นพบภาวะพักตัวของมะเร็ง คือภาวะหลังจากการรักษา มะเร็งจะอยู่ในภาวะที่ไม่สามารถตรวจพบ จนกว่าจะมีภาวะที่จะเหมาะสมกระตุ้นให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง โดยค้นพบภาวะนี้จากการตรวจพบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor cells) โดยที่ตรวจทางคลินิกไม่พบรอยโรคมะเร็ง โดย β1-integrin เป็นหนึ่งในโมเลกุลที่เชื่อว่ามีบทบาทในการเปลี่ยนจากภาวะพักตัวเป็นภาวะกระจายของมะเร็งหลายๆ ชนิด โดยการปฏิสัมพันธ์กับ focal adhesion kinase(FAK), urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR), extracellular signal-regulated kinase(ERK), และ epidermal growth factor receptor(EGFR) ซึ่งโมเลกุลเหล่านี้ล้วนมีผลต่อสภาวะแวดล้อม (microenvironment) ของมะเร็ง (4)

- การส่งสัญญาณน็อทช์ (Notch signaling) เป็นกลไกปกติที่เกิดในขั้นตอนการเจริญเติบโตของเซลล์ การกระตุ้น Notch signaling เชื่อว่าเป็นกลไกหลักของการเกิดมะเร็งที่ร้ายแรง ยกตัวอย่างเช่น Jagged-1 หนึ่งในลิแกนด์ (ligand) ซึ่งจับกับตัวรับ Notch มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง และพบได้ในระดับที่มากกว่าในมะเร็งเต้านมชนิดทริปเปิลเนกาติพ

- Wnt/β-catenin signaling พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง โดยพบว่ามีการเพิ่มขึ้นในมะเร็งเต้านมชนิดเบซอล และการเพิ่มขึ้นนี้สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบในชนิดย่อยเบซอลด้วยกัน มีการศึกษาพบว่าเจอการกระจายไปที่ปอดและสมองมากขึ้นในผู้ป่วยที่พบการส่งสัญญาณนี้ผิดปกติไป โดยการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า Wnt/β-catenin signaling มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งหลายขั้นตอน เช่น การแบ่งตัว การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น การดื้อเคมีบำบัดในเซลล์มะเร็งและสเต็มเซลล์มะเร็ง (18)

- โมเลกุลอื่นๆ ที่ค้นพบว่าสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ Hedgehog signaling, miRNA

2.3 การเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งเต้านม

การเกิดการเปลี่ยนแปลงจากเนื้องอกระยะแรกจนถึงเกิดอาการ ต้องผ่านกระบวนการหลายอย่าง ตั้งแต่ การเปลี่ยนแปลงทางเจเนติก (genetic) และเอพิเจเนติก (epigenetic) ทั้งของตัวเนื้องอก และ สโตรมา (stroma) ที่ล้อมรอบ ในการเกิดการแพร่กระจายของมะเร็ง ตัวเซลล์เนื้องอกต้องผ่านกระบวนการการเจริญเติบโตเข้าไปในเนื้อเยื่อข้างเคียง (invasion) และออกจากสิ่งกีดขวางต่างๆ อันประกอบด้วย เมทริกซ์ภายนอกเซลล์ (extracellular matrix), เยื่อเบสเมนท์ (basement membrane), และหลอดเลือด (vasculature) ที่บริเวณต้นกำเนิดเนื้องอก เพื่อเดินทางไปยังระบบน้ำเหลือง หรือเข้าสู่ระบบหลอดเลือด เพื่อไปยังอวัยวะอื่นๆ

ยีนที่พบว่ามีส่วนทำให้เกิดการกระจายของมะเร็งเต้านม ได้แก่

1) ยีนขั้นแรกในการแพร่กระจาย (Metastasis initiation genes) เป็นยีนที่ทำให้เกิดการแทรกของตัวเซลล์มะเร็งเข้าสู่เนื้อเยื่อรอบๆ เช่น ยีนที่ทำให้เกิด extracellular matrix degradation (matrix maetalloproteinases, MMPs), hypoxia (เช่น HIF1A), angiogenesis (VEGF) เป็นต้น ซึ่งการมี การแสดงออกของยีนเหล่านี้บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี
2) ยีนที่เกี่ยวข้องกับการลุกลาม (Metastasis progression genes) เป็นยีนที่ช่วยทำให้เซลล์เนื้องอกมีคุณสมบัติพิเศษ เช่น การออกจากกระแสเลือด (extravasation), การอยู่รอด (survival), และเกิดการเติบโตแทรกเข้าสู่เนื้อเยื่อประสานมีเซนไคน์ (parenchyma) ได้ ยีนเหล่านี้อาจจะพบตั้งแต่ในก้อนมะเร็งที่พบก่อนแพร่กระจาย ตัวอย่างเช่น PTGS2, EREG, LOX, และ CLDN2

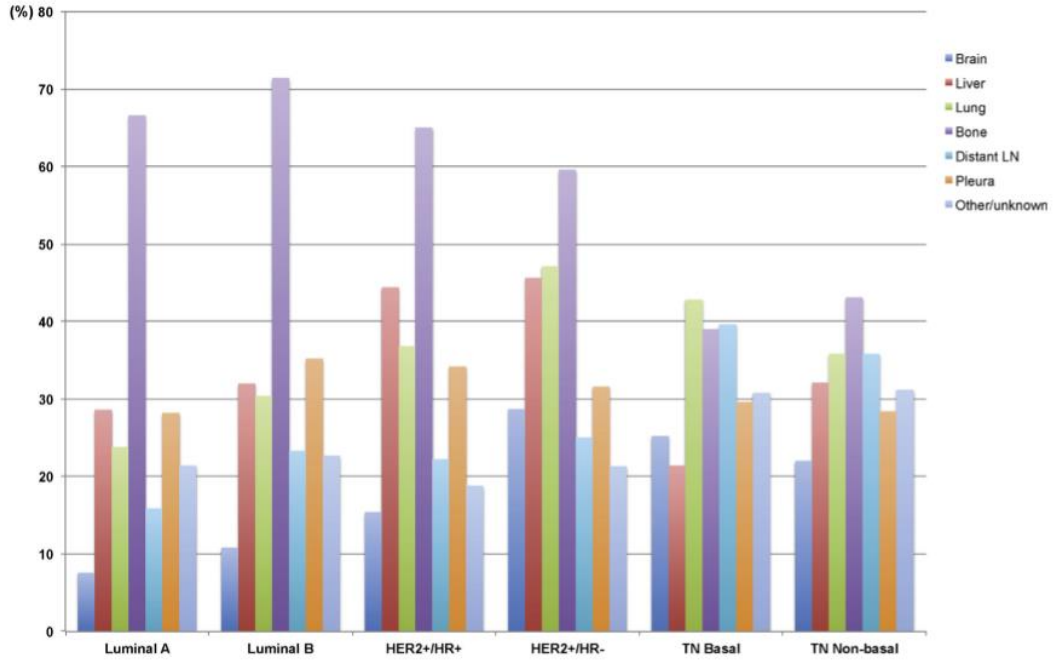
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3) ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเติบโตในตำแหน่งที่แพร่กระจายไปถึง (Metastasis virulence genes) เป็นยีนที่ช่วยให้เซลล์มะเร็งที่กระจายสามารถเติบโตในตำแหน่งที่แพร่กระจายไปได้ ซึ่งมักเป็นยีนที่มีในรอยโรคตำแหน่งแรก (primary tumor) ยกตัวอย่างเช่น interleukin 11 ที่มีส่วนทำให้เกิด osteolytic metastasis, vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) และ PTHrP ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญของ osteoclast mobilization
4) ยีนที่เกี่ยวข้องกับการกดการเจริญของมะเร็งในตำแหน่งที่แพร่กระจายไป (Metastasis suppressor genes) มีหน้าที่ทำให้มะเร็งที่กระจายไปที่ตำแหน่งอื่นมีการแสดงตัวที่ช้าลง หรือที่เรียกว่า การเพิ่ม metastasis latency และป้องกันเซลล์ที่กระจายมาเกิดการเติบโตในอวัยวะนั้นๆ เช่น cystatin E/M , retinoic acid receptor responder (tazarotene induced) 3 (RARRES3) ซึ่งค้นพบว่าเป็น suppressor gene ต่อการกระจายไปที่ปอด เป็นต้น (19)

นอกจากนี้ กลไกการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งที่กระจายไปในแต่ละอวัยวะก็คาดว่ามีความแตกต่างกันด้วย ดังที่พบว่ามะเร็งเต้านมแต่ละ subtype มีโอกาสในการแพร่กระจายไปแต่ละอวัยวะต่างกัน เช่น กลุ่มมีตัวรับเอสโตรเจน (ER positive) มักพบกระจายไปที่กระดูกเป็นตำแหน่งแรกถึง 50% ในขณะที่กลุ่มเฮอร์ทู (HER2 positive) มักกระจายไปที่สมอง ตับ และปอด มากกว่า (แผนภูมิที่ 4) (19)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

*แผนภูมิ 4 แสดงความถี่ของการกระจายของมะเร็งเต้านมตามอวัยวะ (19)*




2.4 การตรวจติดตาม เพื่อวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ปัจจุบันการติดตามการรักษาหลังได้รับการรักษามะเร็งเต้านมทำได้โดยการตรวจติดตามโดยแพทย์ และการถ่ายภาพรังสีเต้านม โดยในแนวทางเวชปฏิบัติของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2.2016 (20) แนะนำให้ตรวจติดตามโดยการซักประวัติตรวจร่างกาย 1-4 ครั้ง ต่อปี หรือทุก 4 ถึง 6 เดือน ในช่วง 5 ปีแรก ทำการถ่ายภาพรังสีเต้านมทุก 12 เดือน ในกรณีไม่มีอาการหรือตรวจร่างกายไม่สงสัยการกลับเป็นซ้ำ ไม่แนะนำให้ทำการเจาะเลือดหรือถ่ายภาพรังสีเพิ่มเติม โดยในแนวทางเวชปฏิบัติไม่แนะนำการตรวจค่าการทำงานของตับและค่า alkaline phosphatase เป็นประจำ และยังไม่มีหลักฐานว่าการตรวจค่าสารบ่งชี้มะเร็ง (tumor markers) การติดตามการสแกนกระดูก (Bone scan) การทำสแกนคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI scan) เพทสแกน (PET scan) หรือตรวจอัลตราซาวน์ เป็นประจำจะมีประโยชน์ในการเพิ่มอัตรารอดชีวิตหรือลดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ จึงไม่ได้แนะนำให้ทำเช่นกัน (20) ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาในปี ค.ศ. 1994 เป็นการทดลองแบบสุ่มโดยการติดตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 1243 ราย และแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามวิธีการตรวจติดตาม คือกลุ่มติดตามใกล้ชิด (intensive follow up) และกลุ่มติดตามโดยอาการ (clinical

follow up) โดยกลุ่ม intensive จะติดตามโดยซักประวัติตรวจร่างกายทุก 3 เดือนในช่วง 2 ปีแรก และทุก 6 เดือนในช่วง 3 ปีต่อมา ถ่ายภาพรังสีปอดและสแกนกระดูกทุก 6 เดือน รวมถึงถ่ายภาพรังสีเต้านมทุกปี จนครบ 5 ปี ในขณะที่กลุ่ม clinical follow up ไม่มีการถ่ายภาพรังสีปอดและสแกนกระดูก ซึ่งผลพบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน (21)

2.5 การวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ปัจจุบันในแนวทางเวชปฏิบัติของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2.2016 แนะนำให้ประเมินตัวโรคในผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยการซักประวัติตรวจร่างกาย ตรวจเลือด CBC, LFT และการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT chest) รวมถึง สแกนกระดูก และการตรวจชิ้นเนื้อในกรณีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมครั้งแรกหากเป็นไปได้ และแนะนำให้ตรวจตัวรับฮอร์โมนเพิ่ม เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าค่าตัวรับอาจมีความแตกต่างกันระหว่างตัวโรคแรกกับตัวโรคที่กระจายไปยังตำแหน่งอื่น (20)

2.6 ความสำคัญของสารบ่งชี้มะเร็ง

สารบ่งชี้มะเร็ง (Tumor marker) คือสารที่ตรวจพบว่ามีการเพิ่มขึ้นในร่างกายเมื่อมีมะเร็ง ซึ่งอาจตรวจพบได้ในเลือด ปัสสาวะ หรือเนื้อเยื่อของร่างกาย โดยที่สารเหล่านี้อาจสร้างมาจากมะเร็งหรือจากร่างกายที่ตอบสนองต่อมะเร็ง (22)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบ่งชี้มะเร็งในอุดมคติควรมีคุณสมบัติดังนี้

1) มีค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ที่สูงทั้งคู่ เพื่อที่จะตรวจพบมะเร็งเร็วขึ้น ตั้งแต่ระยะต้น หรือช่วยในการตรวจคัดกรองมะเร็ง
2) มีวิธีการตรวจที่ง่าย มีมาตรฐาน มีค่าจุดตัดที่ชัดเจน และไม่แพง
3) ได้รับการประเมินความสำคัญในทางคลินิกในงานวิจัยแบบไปข้างหน้า (23)

สารบ่งชี้มะเร็งมีประโยชน์ และมีการนำมาใช้หลายด้านด้วยกัน แบ่งออกเป็น การใช้ในด้านตรวจคัดกรองมะเร็ง การใช้ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็ง การประเมินพยากรณ์โรค การช่วยในการเลือกวิธีการรักษา การใช้ติดตามหลังการรักษาเบื้องต้น และการใช้ติดตามโรคหลังได้รับการรักษาในระยะลุกลาม โดยจะกล่าวโดยละเอียดดังนี้

1) การใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็ง การคัดกรองมะเร็งมีจุดมุ่งหมายเพื่อตรวจวินิจฉัยโรคได้เร็วขึ้น หรือตั้งแต่ยังไม่มีอาการของโรคมะเร็งนั้นๆ ข้อดีคือเป็นสิ่งที่สามารถใช้ตรวจได้ง่าย สะดวก ใช้เวลาสั้น และถือว่าราคาถูกหากเปรียบเทียบกับการเอ็กซเรย์ หรือส่องกล้อง แต่ข้อเสียได้แก่ การที่มักจะมีความไวต่ำสำหรับตัวโรคระยะแรกๆ และความจำเพาะไม่ดีกับมะเร็งโดยเฉพาะเมื่อพิจารณาร่วมกับการที่มะเร็งเป็นโรคที่ความชุกน้อยเมื่อเทียบกับจำนวนประชากรที่ไม่มีอาการผิดปกติทั้งหมดในชุมชน ทำให้หากใช้สารบ่งชี้มะเร็งอย่างเดียวในการตรวจจะให้ค่าทำนายผลบวก (Positive predictive value) ที่ต่ำ ปัจจุบันยังไม่มีสารบ่งชี้มะเร็งที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการคัดกรองมะเร็งเต้านม

2) การใช้ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็ง ปัจจุบันสารบ่งชี้มะเร็งที่มีการใช้ในการช่วยวินิจฉัยเป็นการใช้ในบางสถานการณ์เท่านั้น เช่น ในผู้ป่วยชายที่มาด้วยก้อนที่อัณฑะ และค่าอัลฟาฟีโตโปรตีน (alpha fetoprotein; AFP) และ/หรือเบต้าเอชซีจี (Beta-human chorionic gonadotropin; β-HCG) ขึ้น สามารถวินิจฉัยมะเร็งเจิมเซลล์ (Germ cell) และเข้าสู่ขั้นตอนการรักษาโดยการผ่าตัดได้เลย (24)

3) การใช้ในการบอกพยากรณ์โรค การใช้ในลักษณะนี้มีประโยชน์มากในกรณีมะเร็งที่มีความหลากหลายของตัวโรค เช่น มะเร็งเต้านม เพื่อแยกผู้ป่วยที่ตัวโรคมีการดำเนินโรครุนแรงซึ่งอาจได้ประโยชน์จากการรักษาเพิ่มเติม ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลือง สารบ่งชี้มะเร็งที่มีการใช้และได้รับการตรวจสอบประสิทธิภาพมากที่สุดได้แก่ Oncotype Dx และ uPA/PAI1 โดยความสามารถในการพยากรณ์โรคของ uPA และPAI1 ได้รับการพิสูจน์ในการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (8) และในการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) (25)

4) การใช้เป็นปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษาของโรค ในโรคมะเร็งเต้านมมีการใช้การย้อมติดตัวรับเอสโตรเจน (ER) และโปรเจสเตอโรน (PR) อย่างกว้างขวาง เพื่อบ่งบอกผู้ที่จะตอบสนองและได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน และการใช้การตรวจเฮอร์ทู (human epidermal growth factor receptor 2; HER2) เพื่อเลือกผู้ที่จะได้ประโยชน์จากยา trastuzumab

5) การใช้เพื่อติดตามหลังจากการรักษา เพื่อเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง ในโรคที่ไม่ได้มีการแพร่กระจาย การรักษาจะมุ่งหวังไปที่การหายขาด และการเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำเป็นอย่างน้อย 5 ปีแรกเป็นสิ่งที่แนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติ การเฝ้าระวังนี้สืบเนื่องมากจากความเชื่อที่ว่าการตรวจเจอการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งที่เร็วขึ้นจะช่วยทำให้โอกาสตรวจเจอขณะที่รอยโรคไม่

เยอะและสามารถรักษาแบบผ่าตัดเฉพาะจุด และ/หรือฉายแสงได้ และนอกเหนือจากนั้นการรักษาโดยที่รอยโรคไม่มากโอกาสตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (Systemic treatment) อาจจะมากกว่าผู้ที่รอยโรคเยอะ ตัวอย่างสำหรับโรคมะเร็งเต้านมได้แก่การใช้ CA 15-3 ในการตรวจเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ พบว่ามีการใช้ในหลายประเทศ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษารองรับที่ชัดเจนว่าการเฝ้าระวังด้วยวิธีดังกล่าวนำไปสู่ผลการรักษาที่ดีขึ้นจริงในทางปฏิบัติ (23)

6) การใช้เพื่อติดตามการรักษากรณีโรคมะเร็งระยะแพร่กระจาย สำหรับในมะเร็งเต้านมปัจจุบันไม่ได้มีคำแนะนำให้ตรวจติดตามค่ามะเร็งอย่างเดียวเพื่อติดตามผลการรักษา ในบางแนวทางเวชปฏิบัติ เช่น NACB panel (The National Academiy of Clinical Biochemistry) แนะนำว่าอาจใช้ CA 15-3 ร่วมกับการถ่ายภาพทางรังสีและการตรวจร่างกายทางคลินิก ในการติดตามผลการรักษาด้วยเคมีบำบัด ค่าบ่งชี้มะเร็งอาจจะมีประโยชน์เป็นพิเศษกรณีโรคที่ประเมินทางคลินิกยาก การที่ผลตรวจมีการเพิ่มขึ้น 2 ครั้งติดกันอาจช่วยบ่งถึงโรคที่โตขึ้นและอาจมีประโยชน์ในการพิจารณาหยุดยาเคมีบำบัด หรือเปลี่ยนการรักษา (26)

2.7 การใช้สารบ่งชี้มะเร็งหลังจากการรักษาในระยะต้นของมะเร็งเต้านม

ในแนวทางการตรวจติดตามผู้ป่วยของสหรัฐอเมริกา ASCO (American Society of Clinical Oncology; ASCO) และ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ได้กล่าวถึงข้อแนะนำในหัวข้อการตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพถ่ายรังสีไว้ว่า ไม่ควรใช้สารบ่งชี้มะเร็งในการตรวจติดตามเนื่องจากไม่ได้มีข้อมูลว่าการตรวจจะช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอด หรือคุณภาพชีวิตแต่อย่างใดในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีอาการผิดปกติ (14)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ในปี ค.ศ. 1994 กลุ่มศึกษาวิจัยในอิตาลี (GIVIO Investigators; Interdisciplinary Group for Cancer Care Evaluation) ได้ทำการศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบการติดตามการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 ถึง 3 ระหว่างการติดตามโดยการตรวจใกล้ชิดประกอบด้วย การทำสแกนกระดูก อัลตร้าซาวน์ตับ เอ็กซเรย์ปอด และตรวจเลือดเพื่อตรวจหาค่า Alkaline phosphatase และ Gamma-glutamyltranspeptidase เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ติดตามที่ระยะห่างเท่ากัน แต่ตรวจเพิ่มเติมต่อเมื่อมีอาการที่ผิดปกติ โดยทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจถ่ายภาพรังสีเต้านม (แมมโมแกรม) ปีละครั้งทั้งสองกลุ่ม โดยประเมินผลลัพธ์ที่อัตราการอยู่รอด (overall survival) และคุณภาพชีวิต พบว่าหลังจากการติดตามไปที่ค่ากลาง 71 เดือน ไม่พบความ

แตกต่างของอัตราการอยู่รอดและคุณภาพชีวิตของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม และไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในทั้งสองกลุ่มเช่นกัน (27) เช่นเดียวกับการศึกษาแบบสุ่มในอิตาลี ที่ศึกษาในผู้ป่วย 1243 ราย เปรียบเทียบการติดตามโดยการตรวจร่างกาย และการตรวจภาพถ่ายรังสีเต้านม (แมมโมแกรม) ปีละครั้ง กับกรณีติดตามใกล้ชิด (กลุ่มทดลอง) โดยการทำเอ็กซเรย์ปอด และสแกนกระดูกเพิ่มเติมทุก 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่าการติดตามใกล้ชิดสามารถตรวจพบรอยโรคในตำแหน่งที่ตรวจเพิ่มได้เร็วขึ้นจริง หากแต่ผลอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 18.6% ในกลุ่มควบคุม และ 19.5% ในกลุ่มทดลอง ซึ่งไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (21) จากการศึกษาข้างต้นทำให้อนุมานได้ว่าการตรวจพบการกลับมาของโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่เร็วขึ้น ไม่ได้นำไปสู่อัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นแต่อย่างใดในอดีต ซึ่งอาจเกิดจากการรักษาที่ประสิทธิภาพยังไม่ดีนัก หรือการตรวจพบโรคที่เร็วขึ้นยังไม่เร็วพอที่จะทำให้วิธีการรักษาหลากหลายมากขึ้นหรือเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม

มีการศึกษาในประเทศเยอรมัน โดยศึกษาในผู้ป่วย 813 ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2007 ถึง 2010 พบว่าหากตรวจติดตามผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาในระยะต้นด้วยการตรวจเลือดเพื่อหาค่า CEA, CA 15-3, และ CA125 ทุก 6 สัปดาห์ โดยในการศึกษานี้ให้นิยามค่าอ้างอิงพื้นฐาน (Baseline value) ของผู้ป่วยแต่ละรายคือ ค่าเฉลี่ยของผลแลป 3 ครั้งแรก ที่ตรวจหลังจากจบการฉายแสง และ/หรือเคมีบำบัดไปแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และจะนับว่าค่าบ่งชี้มะเร็งเพิ่มขึ้นต่อเมื่อค่าต่อไปนี้เพิ่มเป็นเปอร์เซนต์ดังนี้ CEA เพิ่ม 100%, CA 15-3 เพิ่ม 75% และCA 125 เพิ่ม 150% ซึ่งเป็นการเพิ่มที่พบว่ามีความสามารถในการทำซ้ำ (reproducible) หลังติดตามไป 63 เดือน มีผู้ป่วย 44 รายที่พบการเพิ่มขึ้นของสารบ่งชี้มะเร็ง และนำไปตรวจ MRI whole body หรือ FDG-PET/CT scan พบการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายใน 65.9% (7 ใน 29 เป็นการแพร่กระจายแบบจำกัด หมายถึง จำนวนน้อยกว่า/เท่ากับ 3 ในอวัยวะเดียว ซึ่งอาจมีทางเลือกในการรักษาแบบเฉพาะจุดเพิ่มเติม) และมะเร็งชนิดที่สอง 13.6% และโดย 20.5% ตรวจไม่เจอโรคมะเร็งใดๆ และพบอีกว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อยู่ที่ 40% เมื่อเปรียบเทียบอัตรารอดชีวิตในกลุ่มที่กระจายแบบจำกัดและแบบแพร่กระจายแบบหลากหลายตำแหน่ง พบว่าแบบจำกัดมีอัตรารอดชีวิตที่ดีกว่า โดยที่ 5 ปี อยู่ที่ 53.6% เทียบกับ 34.8% ในแบบที่กระจายหลากหลายตำแหน่ง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งอาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายแบบจำกัดมีแค่จำนวน 7 รายเท่านั้น (28)

ในปี ค.ศ. 1994 ได้มีการศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่ม โดยใช้สารบ่งชี้มะเร็ง MCA (Mucin-like carcinoma-associated antigen) เพื่อตรวจหาผู้ป่วยที่น่าจะมีตัวโรคมะเร็งเหลืออยู่โดยไม่มี

หลักฐานของโรคในทางคลินิก และทดลองผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของค่า MCA โดยให้การรักษาโดยยา Tamoxifen เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รักษาเพิ่มเติม พบว่าหลังจากติดตามไป 11 เดือน กลุ่มที่ให้ tamoxifen มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ 0% เมื่อเทียบกับ 24.1% ในกลุ่มที่ไม่ได้ให้ tamoxifen ซึ่งต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า p 0.012 นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมล้วนแต่มีตัวรับโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor) เป็นลบ ผู้วิจัยจึงสรุปว่าการให้การรักษาแต่เนิ่นๆ น่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่อายุน้อย PR เป็นบวก และมีการเพิ่มขึ้นของสารบ่งชี้มะเร็ง (29) อย่างไรก็ตามปัจจุบันการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนอย่างน้อย 5 ปี เช่นการให้ Tamoxifen ได้กลายเป็นมาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งที่มีตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก

นอกจากนั้นยังมีการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 6 ปี ในประเทศอิตาลี ระหว่างปี ค.ศ. 1977 ถึง 1993 ในผู้ป่วย 384 ราย ที่ได้รับการตรวจติดตามค่าสารบ่งชี้มะเร็ง CEA, TPA, และ CA 15-3 ทุก 4-6 เดือน ร่วมกับการตรวจภาพทางรังสีตามข้อบ่งชี้ พบว่ามีผู้ป่วย 28 ราย ได้รับการรักษาก่อนที่จะมีอาการและ/หรือตรวจพบโรคจากการเอ็กซเรย์ โดยการรักษาเกิดขึ้นก่อนประมาณ 13.5 เดือนโดยเฉลี่ย โดยมีการเปรียบเทียบผลการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มนี้กับผู้ป่วยอีก 22 ราย ที่เริ่มการรักษาต่อเมื่อมีการยืนยันจากผลเอ็กซเรย์ว่ามีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาก่อนตรวจพบโรคทางภาพถ่ายรังสีมีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 ปี นับจากการผ่าตัดเต้านมอยู่ที่ 42.9% เทียบกับ 22.7% ของผู้ป่วยที่เริ่มรักษาทีหลัง โดยพบว่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p 0.04 (30)

ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่าการใช้ค่าสารบ่งชี้มะเร็งในการติดตามเพื่อตรวจหาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมยังไม่มีการศึกษาไปข้างหน้าที่ยืนยันว่าได้ประโยชน์อย่างชัดเจน แต่พอจะมีข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังอยู่บ้างว่าอาจจะได้ประโยชน์โดยเฉพาะกรณีที่ตรวจพบตั้งแต่โรคมะเร็งกลับมาโดยจำนวนไม่มาก

สถาบันวิทยบริการ
Chulalongkorn University

2.8 ค่าสารบ่งชี้มะเร็ง CEA (Carcinoembryonic antigen) และ CA 15-3 (Cancer antigen 15-3)

CEA (Carcinoembryonic antigen) เป็นหนึ่งในสารบ่งชี้มะเร็งที่ถูกค้นพบมานานที่สุด โดย CEA เป็นไกลโคโปรตีน (Glycoprotein) ที่ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 641 ตัว และมีคาร์โบไฮเดรต 45-55% ซึ่งมีรหัสพันธุกรรมอยู่ในโครโมโซม 19 (31, 32) CEA สามารถตรวจได้ด้วยวิธีตรวจทางอิมมูโน (immunoassays) (33)

CA 15-3 (Cancer antigen 15-3) เป็นหนึ่งในการตรวจค่า MUC1 (Mucin 1) ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีน (glycoprotein) บนผิวเซลล์ซึ่งมีอยู่ตามอวัยวะทั่วไป เช่น เต้านม กระเพาะอาหาร ตับอ่อน กระเพาะปัสสาวะ และทางเดินหายใจ เป็นต้น (34) ในภาวะปกติ MUC 1 จะทำหน้าที่เกี่ยวกับการเกาะยึดของเซลล์ (cell adhesion) (35) การเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดเนื้องอกของเซลล์บุผิวนั้นๆ จะทำให้เกิดการรบกวนโครงสร้างเนื้อเยื่อและทำให้มีการปล่อย MUC1 เข้าสู่กระแสเลือด (33)

สารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดมีการศึกษาพบว่าเป็นตัวที่มีความสามารถบ่งบอกพยากรณ์โรคและมีการเพิ่มขึ้นเมื่อโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน (35-37) ความแตกต่างของทั้งสองค่านี้คือ มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมก่อนผ่าตัด พบการเพิ่มของ CEA ในชนิดย่อยที่มีการติด HER2 มากกว่ากลุ่มอื่น ส่วนการเพิ่มของ CA 15-3 มักพบในกลุ่มย้อยติดตัวรับ ER มากกว่ากลุ่มอื่น (36)

ในด้านความสามารถในการวินิจฉัยของสารบ่งชี้ CEA และ CA 15-3 มีการศึกษาโดยคุณ O'Dwyer และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านม 124 ราย พบว่า 23% มีค่า CA 15-3 ที่เพิ่มขึ้น คือมากกว่า 25 units/ml โดยเมื่อตรวจ CEA เทียบ พบว่ามีการเพิ่มขึ้น 11% (มากกว่า 5 ng/ml) เมื่อเปรียบเทียบทางสถิติพบว่าไม่ได้มีควารมแตกต่างกันอย่างชัดเจน และค่าทั้งสองไม่ได้ช่วยในการบ่งชี้การมีโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองแต่อย่างใด และยังศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง 45 ราย พบว่า CA 15-3 เพิ่มในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำครั้งแรกถึง 58% ในขณะที่ CEA เพิ่มเพียง 47% (ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) และยังพบว่าทั้ง 2 ค่า ไม่ช่วยในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำแบบเฉพาะตำแหน่ง ในขณะที่สามารทำนายได้อย่างแม่นยำ (overall accuracy 97%) ในกลุ่มผู้ที่กลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย (38) และนอกจากนั้นการศึกษาโดยคุณ Coveney และคณะยังบอกว่าค่า CA15-3 ดูเหมือนจะเหนือกว่าค่า CEA ในการตรวจหารอยโรคแบบแพร่กระจาย โดยใช้ค่า CA15-3 มากกว่า 25 IU/ml และใช้ค่า CEA มากกว่า 5 ng/ml และยังพบว่า 72% ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ CA 15-3 โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่ตรวจพบการเพิ่ม ก่อนจะตรวจเจอโรคทางคลินิก (Lead time) อยู่ที่ 9.9 เดือน และเมื่อใช้ทั้งสองค่าร่วมกัน จะเพิ่มความสามารถในการตรวจพบโรคก่อนจะตรวจโรคพบทางคลินิกขึ้นเป็น 83% (39)

ในปี ค.ศ. 2001 มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อเปรียบเทียบการใช้ค่า CEA และค่า CA 15-3 ในการแยกระหว่างโรคมะเร็งเต้านม และโรคของเต้านมชนิดอื่นที่ไม่ใช่มะเร็ง (ประกอบไปด้วย โรค fibrocystic, cysts, fibroadenoma, papillomas, inflammatory diseases, epithelial hyperplasia, และ lipomas) ในผู้ป่วยทั้งหมด 2191 ราย โดยใช้จุดตัดของ CEA อยู่ที่ 5 ng/ml

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

และ CA 15-3 อยู่ที่ 30 units/ml โดยกำหนดให้การเพิ่มขึ้นของสารบ่งชี้มะเร็งหมายถึง การเพิ่มขึ้นเหนือค่าจุดตัดจากเดิมอยู่ในช่วงปกติ หรือการที่เพิ่มขึ้นจากค่าเฉลี่ยของค่าก่อนหน้า 2 ครั้ง มากกว่า 50% กรณีที่ค่าก่อนหน้าสูงกว่าเกณฑ์อยู่เดิม ผลการศึกษาพบว่า sensitivity ของ CEA และ CA 15-3 อยู่ที่ 38% และ 70.2% ตามลำดับในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำทั้งหมด (41.3% และ 80.8% ในผู้ป่วยที่มีโรคแบบแพร่กระจาย และ 13.8% และ 48.3% ในผู้ที่กลับเป็นซ้ำที่ตำแหน่งเดิม) การใช้ CEA ร่วมกับ CA 15-3 ทำให้ sensitivity เพิ่มขึ้น 2.1% ในโรคแพร่กระจาย และ 3.4% ในโรคกลับเป็นซ้ำตำแหน่งเดิม (40)

ในปี ค.ศ. 2016 คุณ Dorit Di Gioia และคณะ พบว่าการใช้ค่า CEA และ CA 15-3 โดยถือว่าเป็นบวกเมื่อมีการเพิ่มขึ้นจากค่า baseline ≥ 100% ของผู้ป่วยแต่ละราย จะให้ค่า sensitivity และ specificity ที่ดีกว่าการใช้ค่าจุดตัด (cut-off based) ในการติดตามเพื่อตรวจหาการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย โดยพบว่า CEA มี sensitivity และ specificity ที่ 21.3% และ 100% ส่วน CA 15-3 มี sensitivity 38.3% และspecificity 100% และเมื่อใช้ค่าทั้งสองร่วมกัน Sensitivity เพิ่มขึ้นเป็น 55.3% (5) อย่างไรก็ตามค่าตัวเลขที่ค่อนข้างดีนี้เป็นค่าที่ใช้ประเมินในเฉพาะผู้ที่มีการกลับมาแบบแพร่กระจายเท่านั้น

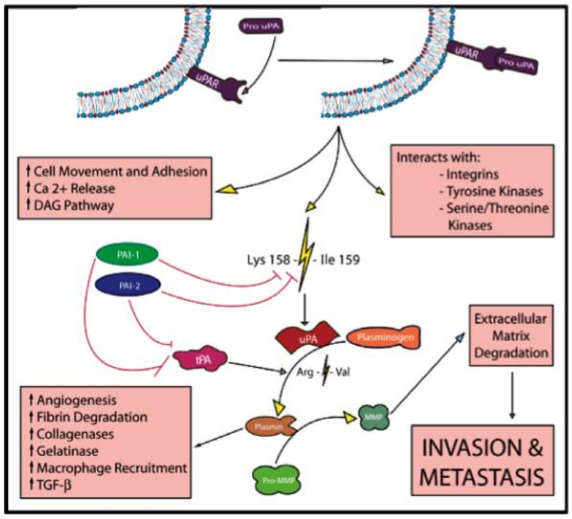
2.9 ระบบยูโรไคเนสพลาสมิโนเจนแอคติเวเตอร์ (Urokinase plasminogen activator system)

1) uPA หรือ urokinase plasminogen activator เป็นโปรตีนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 411 ตัว และถูกหลั่งออกมาเบื้องต้นในลักษณะของ pro-urokinase ประกอบด้วย serine protenase domain ในด้าน carboxyl terminal และ growth factor domain(GFD) ในฝั่ง amino terminal ในส่วน GFD มีความสามารถในการจับกับ uPAR (urokinase plasminogen activator receptor) และเกิดการเปลี่ยนจาก pro-uPA เป็น uPA ผ่านทางการตัด peptide bond Lys158-Ile159 เมื่อเกิด uPA ขึ้น uPA ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน inactive plasminogen เป็น active plasmin (41)
2) uPAR เป็น glycoprotein ที่อยู่นอกเซลล์ขนาด 50-60 kDa สามารถจับกับ uPA, pro-uPA, และ extracellular matrix protein ที่ชื่อว่า vitronectin uPAR พบได้มากกว่าปกติในเซลล์เนื้องอกหลายชนิด เช่น ลำไส้, เต้านม, ปอด, กระเพาะอาหาร, และรังไข่ เป็นต้น และยังพบได้ใน tumor assisting cells เช่น endothelial cells, macrophages, และ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

fibroblasts uPAR สามารถหลุดจากผิวเซลล์เข้าสู่กระแสเลือดโดยการ phospholipase หรือ proteolytic ซึ่งนำไปสู่การตัดบริเวณ GPI anchor ออก

3) Serine proteinase inhibitor การ activation ของ uPA และ tissue plasminogen activator (tPA) สามารถ inhibit ได้ด้วย serine proteinae inhibitor PAI-1 และ PAI-2 โดยที่ PAI-1 มี predominant role PAI-1 ถูกสร้างขึ้นโดย endothetial cells, megakaryocytes, และ smooth muscle cells และเก็นสะสมไว้ใน platelets หลังจากโดนปล่อยเข้าสู้กระแสเลือด PAI-1 จะจับ active uPA เกิดเป็น uPAR-uPA-PAI-1 covalent complex และเข้าสู่เซลล์โดยผ่านทางโปรตีนใน low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) family หลังจากเข้าเซลล์ complex ดังกล่าวจะโดนทำลายโดย lysosomes และ uPAR จะถูกรีไซเคิลกลับไปที่ผิวเซลล์ ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในการกระตุ้น plasminogen ต่อไป (รูปภาพที่ 4) **(42)**




*รูป 4 แสดงถึง urokinase plasminogen activator system (42)*

2.10 หน้าที่ทางชีววิทยาของ uPAR (Biological functions of uPAR)

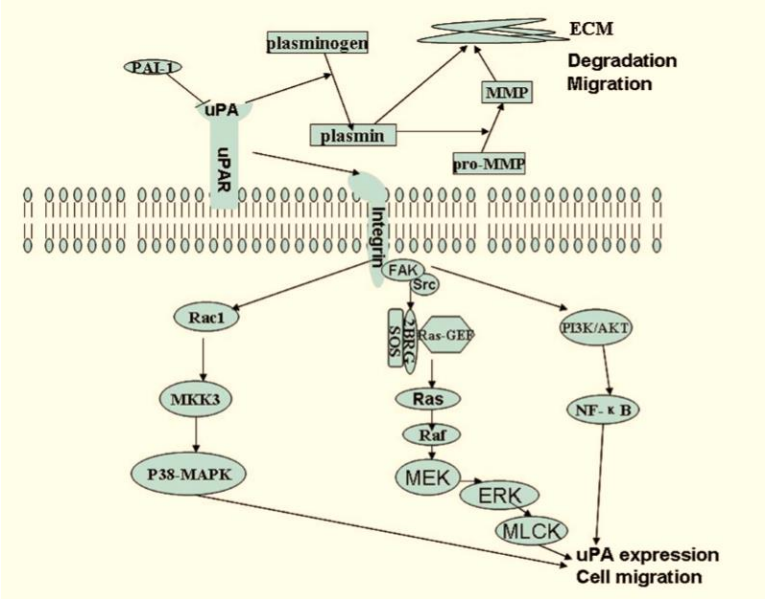
uPAR มีผลต่อการเคลื่อนที่ (migration) ของเซลล์ ผ่าน 2 กลไก หลัก ได้แก่

- การสลายโปรตีน (Proteolytic function) ผ่านทางการจับกับ uPA ทำให้เกิดการเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin ซึ่งสามารถทำลายโปรตีนนอกเซลล์ (Extracellular matrix, ECM) เช่น fibronectin (FN), VN, และ fibrin ซึ่งอาจมีบทบาทหลักในการทำให้เกิด proteolytic cascade ที่ทำให้เซลล์เนื้องอกสามารถบุกรุกเข้าสู่หลอดเลือด และแพร่กระจายเข้าสู่กระแสเลือดและไปยังอวัยวะต่างๆ (41)

- การทำงานโดยไม่อาศัยการสลายโปรตีน (Non-proteolytic function) ผ่านทาง interaction กับ VN, integrin family, และ G protein-coupled receptor

นอกจากนี้ uPAR ยังสามารถกระตุ้นโมเลกุลส่งสัญญาณในเซลล์ (intracellular signaling molecules) ได้ เช่น tyrosine kinase Src, the serine kinase Raf, focal adhesion kinase (FAK), p130Cas ans extracellular-signal-regulated kinase (ERK)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงในการเจริญเติบโตของเซลล์ (proliferation), การเกาะยึดระหว่างเซลล์ (adhesion) และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis) (รูปภาพที่ 5)

*รูป 5 แสดงกลไกการทำงานของ uPAR (41)*




2.11 ผลของ uPA และ PAI-1 ต่อการพยากรณ์โรค (Prognostic impact of uPA and PAI-1)

มีการศึกษาเกี่ยวกับการย้อมดูปริมาณ tissue antigen level ของ uPA และ PAI-1 ในชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยหลายการศึกษา ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1988 ซึ่งในเวลาต่อมาค้นพบว่ามีความสัมพันธ์กับ disease-free survival (DFS) และ overall survival (OS) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยใน pooled analysis ของ Receptor and Biomarker Group (RBG) of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) พบว่าปริมาณที่สูงของ uPA

และ/หรือ PAI-1 บอกถึงความเสี่ยงในการกลับมาของโรคหรือเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง ถึง 2 เท่า โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (node-negative) ที่ไม่ได้รับการรักษาเคมีบำบัดเสริม (adjuvant systemic treatment) พบว่า uPA และ PAI-1 เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ดีที่สุด (11) และในการศึกษาในเวลาถัดมา คือ การศึกษา Chemo N0 trial พบว่ากลุ่ม ที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) ดังกล่าวที่บอกโดยค่า uPA และ PAI-1 ได้ประโยชน์จากการได้รับเคมีบำบัดเสริม (adjuvant chemotherapy) แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการรักษาในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน และการตรวจวัดต้องอาศัยชิ้นเนื้อที่ unfixed ใน guidelines หลายที่จึงมีการกล่าวถึงแต่ยังไม่ได้แนะนำให้ใช้อย่างจริงจัง (11)

2.12 Serum uPAR (suPAR)

แม้ว่าระดับ uPA และ PAI-1 ในชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมจะสูง แต่กลับพบว่าระดับ uPA และ PAI-1 ไม่สูงในเลือด มีการศึกษาโดย Rha et al. พบว่าค่าดังกล่าวในเลือดไม่สัมพันธ์กับระดับที่พบในชิ้นเนื้อ และยังพบอีกว่า ค่า uPAR ในเลือดสัมพันธ์กับในชิ้นเนื้ออย่างมีนัยสำคัญ โดย R2 = 0.61 (P = 0.001) (43) ปัจจุบันมีการค้นพบ uPAR บนผิวเซลล์ monocyte, granulocytes, fibroblasts, keratinocytes, vascular endothelial cells , และ cancer cells บนผิวเซลล์เหล่านี้ uPAR จะอยู่ในลักษณะของ insoluble form ส่วน soluble forms หรือที่เรียกว่า suPAR สามารถพบได้ใน plasma, urines, และ effusions จากมะเร็ง ซึ่งล่าสุดมีการค้นพบ uPAR ในมะเร็งหลายชนิด เช่น กระเพาะอาหาร, รังไข่, มดลูก, ลำไส้ใหญ่, และ melanoma

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมเช่นกัน โดยคุณ Anna Thielemann และคณะ โดยทำการตรวจ suPAR ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมผู้หญิงทั้งหมด 103 ราย ที่รักษาใน Poznan University ก่อนจะได้รับการผ่าตัด โดยไม่นับผู้ที่เคยได้รับเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด และมีกลุ่มควบคุมเป็นผู้หญิงสุขภาพแข็งแรงจำนวน 40 ราย ในการศึกษานี้ใช้เลือดดำประมาณ 5 ซีซี นำมาปั่นแยกเซรุ่มที่ 1000 rpm เป็นเวลา 10 นาที และนำเซรุ่มใสในหลอดทดลอง 0.5 ซีซี เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส และนำมาตรวจ suPAR โดยใช้วิธี Sandwich type ELISA จากบริษัท R&D systems ผลการศึกษาพบว่าปริมาณ uPAR สูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญถึง 2.5 เท่า และระดับ uPAR ในเลือดจะสูงขึ้นในหญิงวัยหมดประจำเดือน (เมื่อเทียบกับหญิงที่ยังไม่หมดประจำเดือน) และจะสูงขึ้นตาม

ระยะของโรคมะเร็งที่มากขึ้น ขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่ขึ้น และการมีตัวโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้อย่างมีนัยสำคัญ (13)

2.13 ค่าครึ่งชีวิตของ suPAR (Half-life of serum uPAR)

มีการศึกษาในระดับเซลล์ พบว่า mRNA ของ uPAR มีค่าครึ่งชีวิตในเซลล์ร่างกายประมาณ 3 ชั่วโมง ในห้องแลปประมาณ 10.6-15.4 ชั่วโมง ในขณะที่ serum uPAR มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง (44) ในขณะที่การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ พบว่าระดับ uPAR ในเลือดจะยังคงมีระดับสูงกว่าคนปกติหลังจากผ่าตัดมะเร็งออกไปแล้วถึง 2 เดือน ค่า uPAR ในเลือดหลัง 2 เดือน จึงจะมีความแตกต่างจากระดับในเลือดก่อนผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ (45)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# บทที่ 3

# วิธีดำเนินการวิจัย

## 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบชนิด Cross-sectional study

## 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (Study Population):

ประชากรเป้าหมาย (Target Population) คือ ประชากรผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะต้น และ subtype ชนิดใดก็ได้ ที่ได้รับการรักษาแล้ว อยู่ในระหว่างการติดตามการรักษา

ประชากรตัวอย่าง (Sample Population) คือ ประชากรผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะที่ 1 ถึง 3C โดยอาจเป็น subtype ชนิดใดก็ได้ ที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานของแต่ละระยะและ subtype แล้ว อยู่ในระหว่างการติดตามการรักษา ที่มาตรวจในคลินิกผู้ป่วยนอก หน่วยอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 30 ธันวาคม 2560 และเป็นผู้ที่ยินยอมรับการเจาะเลือดเพื่อตรวจค่า serum uPAR หลังจากได้รับการให้ข้อมูลคำอธิบาย เกี่ยวกับขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยง และประโยชน์ รวมถึงตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามเข้าร่วม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยหญิง อายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมโดยมีผลพยาธิวิทยายืนยัน
- ผู้ป่วยต้องเป็นมะเร็งเต้านมในระยะที่ 1A ถึง 3C ตามการแบ่งระยะของ the National Comprehensive Cancer Network หรือ NCCN ปี 2017 (ตามนิยามเชิงปฏิบัติการ) ที่ได้รับการรักษาแล้ว และอยู่ในระหว่างการติดตามอาการ
- ผู้ป่วยได้รับการให้ยาเคมีบำบัดและหรือฉายแสงหลังการผ่าตัดตามเกณฑ์มาตรฐาน

- ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดมะเร็งเต้านมแล้วนานมากกว่าเท่ากับ 2 เดือน

- หากต้องได้รับยาเคมีบำบัด ควรได้รับครบแล้วอย่างน้อย 1 เดือน เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียง เช่นการติดเชื้อ หรือภาวะไตวาย

- ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาโดยการฉายแสง หรือการรับประทานยาต้านฮอร์โมน ไม่ว่าจะเป็น tamoxifen หรือยากลุ่ม aromatase inhibitor (AI) สามารถเข้าร่วมการศึกษาได้

- ผู้ป่วยมีการตรวจติดตามตามนัดแพทย์อย่างสม่ำเสมอ และตรวจแมมโมแกรมอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง

<u>เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)</u>

- ผู้ป่วยที่มีหรือสงสัยมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วย

- ผู้ป่วยที่พบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาโรคดังกล่าวมาแล้วเกิน 1 เดือน

- ผู้ป่วยที่ตรวจพบการติดเชื้อในร่างกาย หรือสงสัยติดเชื้อและต้องได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ

- ผู้ป่วยที่เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอย

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคไตทุกชนิด รวมถึง diabetic nephropathy

- ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต (Creatinine clearance) น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 $m^2$

- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาได้อย่างต่อเนื่อง

- ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการเจาะเลือดเพื่อตรวจเพิ่มเติม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.3 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณจำนวนตัวอย่างผู้ป่วยโดยใช้สูตรสำหรับ Diagnostic test

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^{\ 2}\, P\,(1 - P)}{E^2\,(Prev)}$$

โดย $Z_{\alpha/2}$ = critical value of normal distribution at $\alpha/2$, กรณี CI 95% $\alpha$ = 0.05, critical value = 1.96

P คือ expected sensitivity คือ 86.7%

โดยจากการศึกษาการใช้ serum uPAR ก่อนหน้านี้ในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม พบว่าที่ cut-off ที่ 2.73 ng/mL sensitivity จาก ROC curve เท่ากับ 86.7% และ PPV = 89.65% (46)

Prev = prevalence of recurrent breast cancer โดยเบื้องต้น ผู้วิจัยได้เก็บสถิติอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกมะเร็งวิทยา ร.พ.จุฬาลงกรณ์ ในช่วงปี 2558 พบว่ามี prevalence rate = 16.4%/1ปี

E = error ที่ยอมรับได้ กำหนดอยู่ที่ 0.15 เนื่องจากเป็นการศึกษาขั้นต้น ยังไม่มีการศึกษาใดนำค่าบ่งชี้ดังกล่าวมาใช้ในด้านนี้มาก่อน

คำนวณตามข้อมูลเบื้องต้น จะได้ sample size 133 ราย

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

ผู้ป่วยที่วินิจฉัยโดยการตรวจภาพถ่ายทางรังสีและชิ้นเนื้อมะเร็งพบว่าเป็นมะเร็งเต้านม ในระยะที่ 1A ถึง 3C ที่กำลังตรวจติดตามในคลินิกมะเร็งวิทยาอย่างสม่ำเสมอในช่วง มกราคม 2560 ถึง ธันวาคม 2560 และได้รับการรักษาแล้วตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร จะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมการศึกษา (อธิบายเพิ่มเติมใน รูปที่ 6)

1. ผู้วิจัยอธิบายถึงวิธีการวิจัย และข้อดีข้อเสียให้กับผู้ป่วย
2. หลังจากผู้ป่วยลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการเจาะเลือดตรวจ serum CA 15-3, CEA, และ uPAR
3. ผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง (มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม) และกลุ่มควบคุม (ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง)
4. หากผู้ป่วยตรวจพบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม การเจาะเลือดต้องทำก่อนจะได้รับการรักษา หรือหลังเริ่มรักษาไม่เกิน 1 เดือน หากหลังจากนั้นจะถือว่าไม่เข้าเกณฑ์เข้าร่วมงานวิจัย
5. ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะได้รับการเก็บข้อมูลติดตามต่อไปอีก 6 เดือน ว่ายังไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมจริง
6. การตรวจติดตามมะเร็งเต้านมหลังได้รับการรักษาโดยผ่าตัด และให้ยาเคมีบำบัดในบางรายตามการรักษามาตรฐานแล้ว ในบางรายที่เป็น subtype ที่มีตัวรับฮอร์โมน จะมีการทานยาต้านฮอร์โมนต่อเนื่อง 5 ปี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

7. ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจติดตามอาการและรักษาตามมาตรฐานเหมือนกับผู้ที่ไม่ได้เข้าร่วมโครงการวิจัย คือติดตามทุก 3-4 เดือน ในช่วง 2 ปี แรก, ทุก 4-6 เดือน ในช่วง 2-5 ปี และทุก 1 ปี เมื่อเกิน 5 ปี
8. การติดตามในแต่ละครั้งของการมาตรวจที่คลินิก จะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายทุกครั้ง เมื่อมีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (ตามในนิยามเชิงปฏิบัติการ) ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเพิ่มเติม เช่น เมื่อคลำได้ก้อนใหม่ที่เต้านม จะได้รับการถ่ายภาพรังสีเต้านมเพื่อประเมินลักษณะว่าเป็นเนื้อร้ายหรือไม่ หากสงสัยเนื้อร้ายจะมีการส่งไปตรวจชิ้นเนื้อเพิ่มเติม หากพบอาการไอเรื้อรังที่เป็นขึ้นใหม่ จะได้รับการถ่ายภาพเอกซเรย์ทรวงอกเพิ่มเติม เป็นต้น
9. ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่ามีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม เมื่อตรวจพบดังนี้

    1) คลำได้ก้อนใหม่ที่เต้านม หน้าอก หรือรักแร้ และเมื่อตรวจเพิ่มเติมไม่ว่าจะเป็นถ่ายภาพรังสีเต้านม หรือการอัลตราซาวน์สงสัยเนื้อร้าย และตรวจชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งของเต้านม

    2) มีอาการไอเรื้อรัง และถ่ายภาพเอกซเรย์ และ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบลักษณะเข้ากับการกระจายของมะเร็งมาที่ปอด ไม่ว่าจะเป็น ก้อนในปอด (multiple lung nodules), การแพร่กระจายทางน้ำเหลือง (pulmonary lymphangitic carcinomatosis), การแพร่กระจายที่เยื่อหุ้มปอด ไม่ว่าจะเป็นน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือก้อนเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion or pleural nodules) กรณีน้ำในช่องปอดควรมีการเจาะน้ำไปตรวจเพิ่มเติมว่าเข้าได้กับการกระจายของมะเร็ง

    3) มีอาการปวดตามตัวที่เป็นขึ้นใหม่ ตรวจสแกนกระดูก (bone scan), เอกซเรย์, หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบกระกระจายที่กระดูก

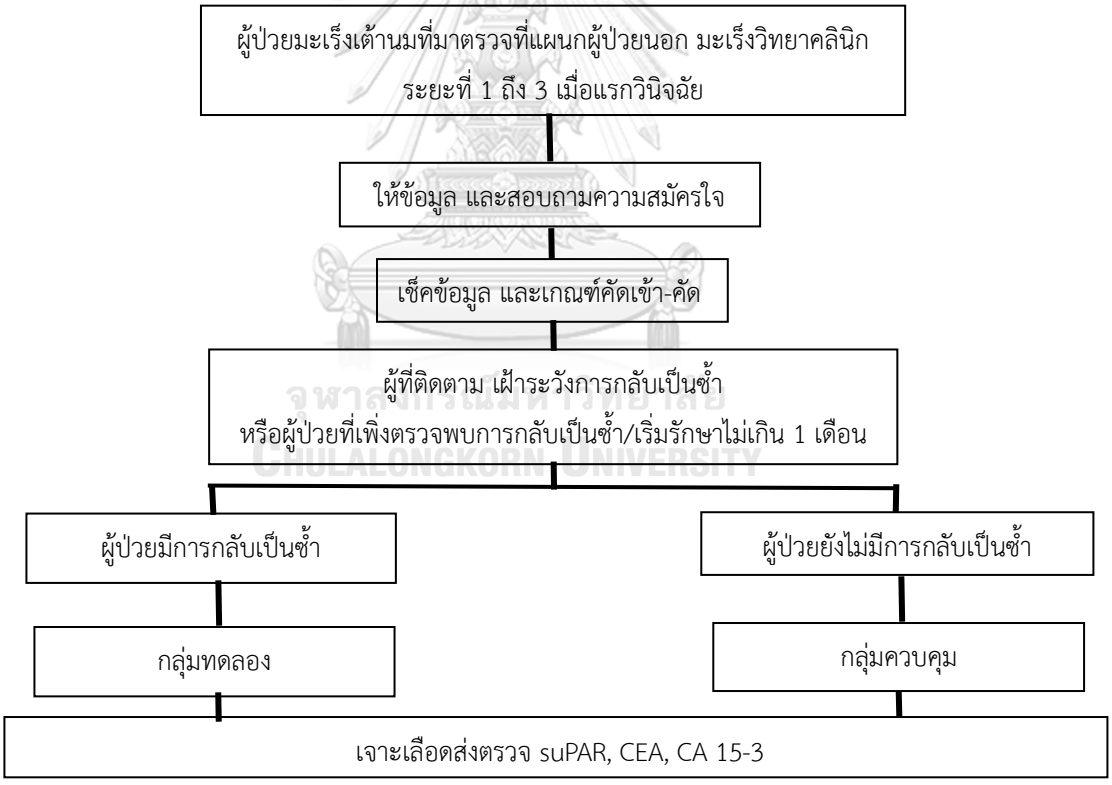
    4) มีอาการทางระบบประสาท ตรวจสแกนสมอง (CT หรือ MRI brain) หรือสแกนกระดูกไขสันหลัง (MRI spine) พบลักษณะการกระจายของมะเร็ง

    5) มีอาการตัวเหลืองหรือตาเหลือง จุกแน่นท้อง หรือผลเลือดค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ ตรวจอัลตร้าซาวน์ และ/หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบการกระจายของมะเร็งไปที่ตับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

10. การตรวจ serum uPAR ผู้ตรวจจะนำเลือด 5 มิลลิลิตร มาปั่นแยกเซรุ่ม โดยปั่นแยกที่ 1000 rpm เป็นเวลา 10 นาที และเก็บเซรุ่มแยกในอุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นตรวจโดยวิธีการ “sandwich” type enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ของบริษัท R&D โดยเก็บตัวอย่างได้ไม่เกิน 6 เดือน การตรวจจะทำโดยผู้ดำเนินการวิจัย ที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
11. การตรวจ CEA ตรวจโดยการใช้ microparticle immunoenzymometric assay ของบริษัท Abbott Laboratories, Chicago, USA และ การตรวจ cancer antigen (CA) 15-3 ตรวจโดย Enzyme-linked sandwich immunoassay โดยเครื่อง automated ทั้งสองค่าตรวจโดยห้องปฏิบัติการกลาง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้รับการรับรองมาตรฐาน ISO 15189

รูปที่ 6 แสดงขั้นตอนการทำวิจัย และแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม



3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

- <u>การบันทึกข้อมูล</u> (รายละเอียดใน Data collection sheet ในภาคผนวก)

1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติการรักษาที่เคยได้รับ โรคประจำตัว ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย และการผ่าตัด

2) ข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านม ได้แก่ ชนิดย่อย biosubtypes, การมีตัวรับฮอร์โมนหรือ HER2, staging, การย้อมเคไอ-67, การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดโดยรอบ, ขนาดก้อน

3) บันทึกข้อมูลการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง กรณีมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง จะรวมถึงการวินิจฉัย (อาการทางคลินิก, imaging, และหรือตรวจยืนยันชิ้นเนื้อโดยพยาธิวิทยา) ตำแหน่งการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง และระยะเวลาจนถึงมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง

- <u>วิธีการเก็บข้อมูล</u>

1) เก็บข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย และพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านม ตามเวชระเบียนของหน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และผลตรวจทางพยาธิวิทยาโดยภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยผู้ดำเนินการวิจัยเป็นผู้เก็บและบันทึกข้อมูล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2) เก็บข้อมูลค่า marker ทั้ง 3 ชนิด อันได้แก่ CEA, CA 15-3, และ serum uPAR โดยผู้ดำเนินการวิจัยเป็นผู้บันทึก โดย CEA, CA 15-3 เป็นค่าที่ได้จากห้องปฏิบัติการกลาง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ส่วนค่า serum uPAR เป็นค่าที่ได้จากการตรวจด้วย ELISA ของบริษัท R&D โดยผู้ดำเนินการวิจัย ที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)

ข้อมูลพื้นฐาน (Baseline characteristic) ที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous variables) แสดงข้อมูลที่ได้เป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ส่วนที่เป็นข้อมูลระดับอันดับ (Ordinal data) แสดงเป็นจำนวน (frequency) และเปอร์เซ็นต์

Sensitivity คือ เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม และค่า tumor marker ขึ้น เมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมทั้งหมด ส่วน specificity คือ เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งและค่า tumor marker ไม่ขึ้น เทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมทั้งหมด และค่า sensitivity และ specificity คำนวณโดย receiver operating characteristics curves (ROC)

ค่า tumor marker ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำ และไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง แสดงเป็นค่ากลาง (median), ระยะค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5-95 ($5^{th}$ , $95^{th}$ percentiles and ranges) และจำแนกตามลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านม

ค่าความสัมพันธ์ (Correlations) คำนวณโดยใช้ Spearman's correlation test

การคำนวณทางสถิติ ดำเนินการโดยการใช้โปรแกรม IBM SPSS statistic version 23, 2015 และ Stata version 13.1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# บทที่ 4

# ผลการวิจัย

4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษาจากเกณฑ์การคัดเข้าในการศึกษา มีอาสาสมัครเข้าร่วมทั้งหมด 137 คน หลังจากติดตามไป 6 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม(กลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำ) มีการกลับเป็นซ้ำหลังเจาะเลือดจำนวน 2 ราย จึงคัดออก รวมผู้ป่วยที่นำมาประมวลผลข้อมูลทั้งหมดเป็น 135 ราย โดยเป็นเพศหญิงทั้งหมด อายุเฉลี่ย 50.43 ปี อายุน้อยสุดเท่ากับ 26 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 72 ปี อยู่ในกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม 38 คน กลุ่มควบคุม 97 คน

ระยะโรคโดยรวมส่วนมากอยู่ในระยะ 2 คิดเป็น 53.3% ตามมาด้วยระยะ 3 พบถึง 29.6% ส่วนระยะ 1 พบน้อยสุด โดยพบ 17.0% โดย T-stage 1 พบ 31.9%, ระยะ T2 พบ 51.9%, และระยะ T3 ถึง T4 พบ 16.3% ส่วน N-stage พบระยะ N0 43.7%, ระยะ N1 33.3%, และระยะ N2 ถึง 3 พบเป็น 23.0%

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีผลชิ้นเนื้อเป็น grade 2 คิดเป็นร้อยละ 55.2 และการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดโดยรอบ (Lymphovascular invasion; LVI ) เป็นบวกเท่าๆ กับลบ อย่างละ 50% ชนิดย่อยของมะเร็งเต้านม ส่วนใหญ่เป็นชนิด ที่ติดตัวรับฮอร์โมนและไม่ติดเฮอร์ทู มี 83 คน โดยคิดเป็น 61.5%, ที่พบบ่อยรองลงมา คือชนิดติดตัวรับฮอร์โมนและติดเฮอร์ทู 16 คน คิดเป็น 11.9%, ชนิดเฮอร์ทู โดยไม่ติดตัวรับฮอร์โมน 15 คน (11.1%), และที่พบน้อยสุดคือชนิดทริปเปิลเนกาติพ (triple negative) โดยพบแค่ 8 ราย หรือ 5.9%

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถึง 96 คน หรือ 71.1% ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดแบบ modified radical mastectomy ส่วนที่เหลือได้รับการผ่าตัดแบบ Breast conservative surgery ในด้านการรักษาเสริม ผู้ป่วย 74% (100 ราย) ได้รับเคมีบำบัด 65.2% (88 ราย) ได้รับการฉายแสง และ 80.7% (109 ราย) ได้รับยาต้านฮอร์โมนร่วมด้วย

ในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม มีผู้ป่วยทั้งหมด 38 ราย พบว่าเป็นการกลับมาแบบเฉพาะที่ (Local recurrent) 8 ราย (21.6%) แบบแพร่กระจาย 20 ราย (54%) และทั้งตำแหน่งเดิมและแพร่กระจายด้วย จำนวน 9 ราย (24.3%)

ในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม มีโรคที่ต่อมน้ำเหลือง 20 ราย กระจายไปที่กระดูก 16 ราย (19%) ที่ตับ 4 ราย (5%) ที่สมอง 8 ราย(9%) เยื่อหุ้มสมองและน้ำไขสันหลัง 2 ราย (2%) ที่ปอด 11 ราย (13%) เยื่อหุ้มปอด 6 ราย (7%) และที่อื่นๆ อีก 4 ราย (5%) โดยพบว่าข้อมูลขาด 1 ราย คือเสียชีวิตก่อนตรวจเพิ่มเติมว่ามีการกระจายตำแหน่งใดบ้าง โดยรายละเอียดคิดเป็นสัดส่วนดังแสดง (แผนภูมิ ที่ 5)

หากเปรียบเทียบลักษณะข้อมูลพื้นฐานก่อนการเข้าร่วมงานวิจัยของทั้งสองกลุ่ม จะพบว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งคือกลุ่มที่ยังไม่พบการกลับเป็นซ้ำของโรคนั้นมีลักษณะโรคที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า ยกตัวอย่างเช่น มีผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในชนิดย่อยที่ติดตัวรับฮอร์โมนโดยที่ไม่ติดเฮอร์ทูมากกว่ากลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง โดยเป็นร้อยละ 66.0 เทียบกับ 50.0 ตามลำดับ และสัดส่วนของผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มกลับเป็นซ้ำเป็นชนิดย่อยทริปเปิลเนกาติพ มากกว่า คิดเป็น 13.2% เทียบกับ 3.1% ในกลุ่มควบคุม รวมถึงระยะโรคของผู้ป่วยในกลุ่มกลับเป็นซ้ำอยู่ในระยะ 3 ถึง 47.2% ในขณะที่กลุ่มควบคุมอยู่ระยะ 3 เพียง 22.5% โดยส่วนใหญ่อยู่ในระยะ 2 (57.6%) และ grade ของชิ้นเนื้อกลุ่มกลับเป็นซ้ำก็อยู่ในเกณฑ์ที่เป็น grade 3 มากกว่ากลุ่มควบคุม ดังแสดงในตารางที่ 3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

*ตาราง 3 แสดงจำนวนและร้อยละของอาสาสมัครโดยรวม และจำแนกตามกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม เกี่ยวกับปัจจัยส่วนบุคคล และข้อมูลทั่วไปก่อนเข้าร่วมการวิจัย*

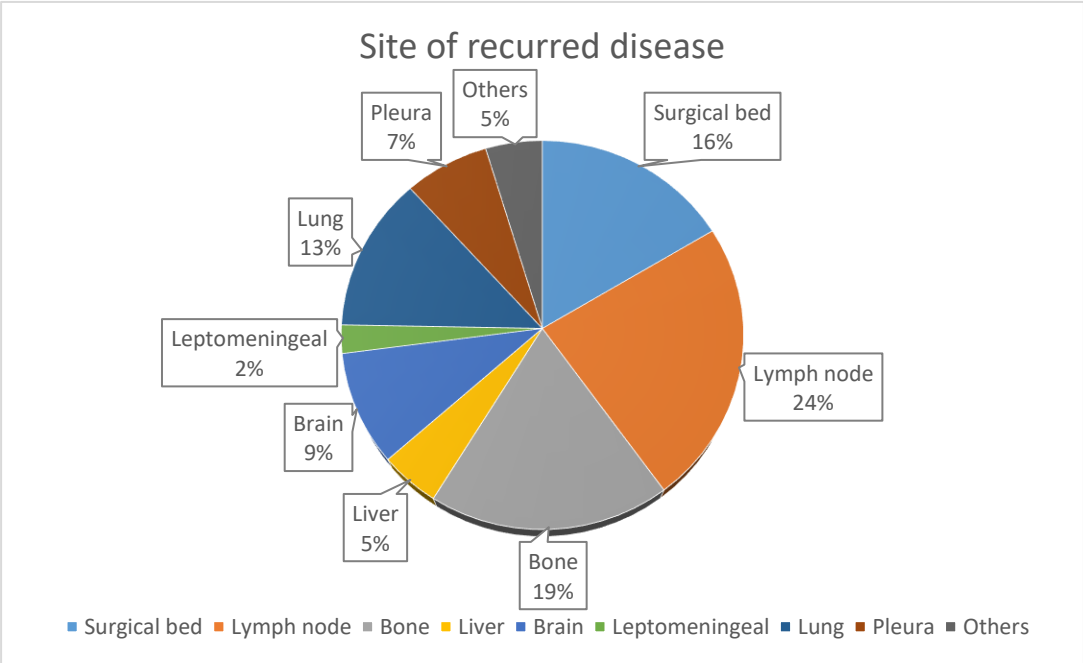
| **ข้อมูลพื้นฐาน (Characteristics)** | **ประชากรรวม (n = 135)** | **กลุ่มกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ) (n = 38)** | **กลุ่มควบคุม (ร้อยละ) (n = 97)** |
|---|---|---|---|
| อายุ (ค่าเฉลี่ย, ต่ำสุด-สูงสุด) | 50.4 (26-72) | 51.9 (34-72) | 49.9 (26-72) |
| ระยะก้อน (T) | | | |
| - T1 | 43 (31.9) | 6 (15.8) | 37 (38.1) |
| - T2 | 70 (51.9) | 22 (57.9) | 48 (49.5) |
| - T3-4 | 22 (16.3) | 10 (26.3) | 12 (12.4) |
| ระยะต่อมน้ำเหลือง (N) | | | |
| - N0 | 59 (43.7) | 12 (31.6) | 47 (48.5) |
| - N1 | 45 (33.3) | 12 (31.6) | 33 (34.0) |
| - N2-3 | 31 (23.0) | 14 (36.8) | 17 (17.5) |
| ระยะรวม | | | |
| - I | 23 (17.0) | 2 (5.3) | 21 (21.7) |
| - II | 72 (53.3) | 15 (39.5) | 57 (58.8) |
| - III | 40 (29.6) | 21 (55.3) | 19 (19.6) |
| เกรด (grade) | | | |
| - I | 19 (15.2) | 2 (5.6) | 17 (19.1) |
| - II | 69 (55.2) | 17 (47.2) | 52 (58.4) |
| - III | 37 (29.6) | 17 (47.2) | 20 (22.5) |
| - ข้อมูลขาด | 10 | 2 | 8 |
| การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดใกล้เคียง (Lymphovascular invasion) | | | |
| - มี | 58 (50.0) | 19 (65.5) | 39 (44.8) |
| - ไม่มี | 58 (50.0) | 10 (34.5) | 48 (55.2) |
| - ข้อมูลขาด | 19 | 9 | 10 |
| เคไอ 67 (Ki67) | | | |
| - >20% | 60 (46.2) | 17 (48.6) | 43 (45.3) |
| - ระหว่าง 10-20% | 41 (31.5) | 6 (17.1) | 35 (36.8) |
| - <10% | 19 (14.6) | 6 (17.1) | 13 (13.7) |
| - ข้อมูลขาด | 10 (7.7) | 6 (17.1) | 4 (4.2) |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| | | | |
|---|---|---|---|
| ชนิดย่อยของมะเร็ง | | | |
| - กลุ่มฮอร์โมนบวก เฮอร์ทูลบ | 83 (61.5) | 19 (50.0) | 64 (66.0) |
| - กลุ่มฮอร์โมนบวก เฮอร์ทูบวก | 16 (11.9) | 4 (13.2) | 12 (12.4) |
| - กลุ่มฮอร์โมนลบ เฮอร์ทูบวก | 15 (11.1) | 6 (15.8) | 9 (9.3) |
| - กลุ่มทริปเปิลเนกาติพ | 8 (5.9) | 5 (13.2) | 3 (3.1) |
| - ข้อมูลขาด | 13 (9.6) | 4 (10.5) | 9 (9.3) |
| การรักษา | | | |
| - การผ่าตัดเต้านมออกทั้งเต้า | | | |
| (Modified radical mastectomy) | 96 (71.1) | 31 (81.6) | 65 (67.0) |
| - การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม | 38 (28.2) | 7 (18.4) | 31 (32.0) |
| - เลาะต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด | 104 (77.0) | 31 (81.6) | 73 (75.3) |
| - เลาะต่อมน้ำเหลือง sentinel | 31 (23.0) | 7 (18.6) | 24 (24.8) |
| การรักษาเสริม | | | |
| - เคมีบำบัด | 100 (74.1) | 28 (73.7) | 72 (74.2) |
| - ฉายแสง | 88 (65.2) | 21 (55.3) | 67 (69.1) |
| - ยาต้านเฮอร์ทู | 18 (13.3) | 6 (15.8) | 12 (12.4) |
| - ยาต้านฮอร์โมน | 109 (80.7) | 25 (65.8) | 84 (86.6) |
| Tamoxifen | 85 | 19 | 66 |
| Letrozole | 14 | 3 | 11 |
| Anastrozole | 2 | 2 | 0 |
| Sequential | | | |
| tamoxifen/letrozole | 7 | 0 | 7 |
| รอยโรคที่กลับเป็นซ้ำ | | | |
| - ที่ตำแหน่งเดิม | | 8 (21.1) | |
| - แบบแพร่กระจาย | | 21 (55.3) | |
| - ทั้งที่ตำแหน่งเดิมและแพร่กระจาย | | 9 (23.7) | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

*แผนภูมิ 5 แสดงสัดส่วนของตำแหน่งที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (n = 37) ..*



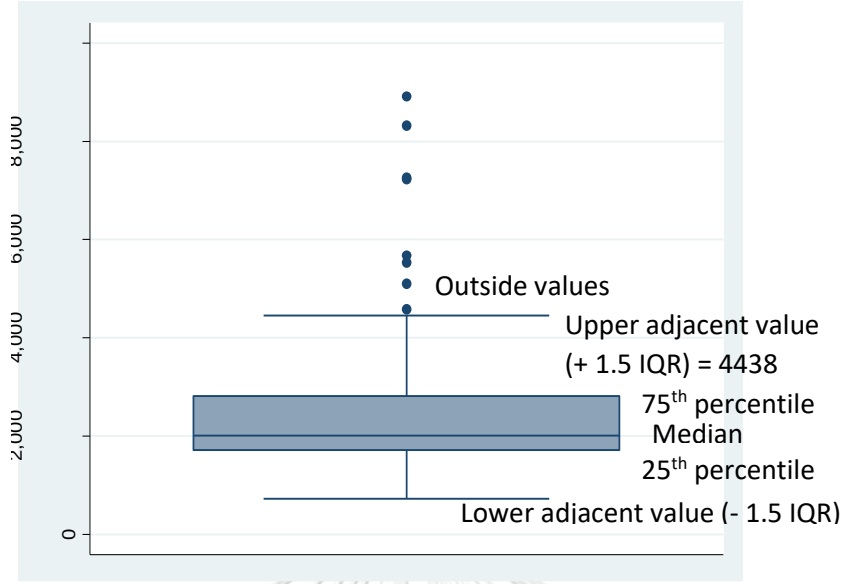

4.2 ผลการศึกษา

1) การใช้ค่า suPAR ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ค่า suPAR ของประชากรทั้งหมดในการศึกษา เมื่อแสดงผลโดยใช้ Box plot (แผนภูมิที่ 6) พบว่าจากข้อมูลทั้งหมด ค่ากลางของ suPAR อยู่ที่ 2008 pg/ml ค่า $25^{th}$ -$75^{th}$ percentile เท่ากับ 1705-2809 pg/ml และพบว่ามี outside values 9 ราย คือค่าที่มากกว่า 4438 pg/ml พบว่าส่วนใหญ่เป็นกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำ 7 ราย (77.8%) และกลุ่มควบคุม 2 ราย (22.0%)

ผลการวิจัยพบว่าค่ากลาง (Median) ของ suPAR ในกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำ สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำ ค่ากลางอยู่ที่ 2846.5 pg/ml (ค่าต่ำสุดถึงสูงสุด คือ 1542-8913 pg/ml) ในขณะที่กลุ่มควบคุม ค่ากลางคือ 1890 pg/ml (722-5528 pg/ml) โดยค่า $p < 0.001$ โดยการใช้สถิติ Mann-Whitney-U test (ตารางที่ 4) ส่วนค่ากลางของกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำที่มีการกลับเป็นซ้ำชนิดที่ตำแหน่งเดิม และแบบแพร่กระจาย อยู่ที่ 2396.5 pg/ml (1895-3244 pg/ml) และ 3092 pg/ml (1542-8913 pg/ml) ตามลำดับ โดยทั้งสองกลุ่มสูงกว่าค่า suPAR ในกลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย $p < 0.001$ และ 0.0215 สำหรับกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย และที่ตำแหน่งเดิมตามลำดับ

*แผนภูมิ 6 แสดง Box-plot ของค่า suPAR ของประชากรทั้งหมดในการศึกษา*




*ตาราง 4 แสดงค่ากลาง ค่าเฉลี่ย และพิสัย (range) ของค่าสารบ่งชี้มะเร็ง suPAR, CEA, และ CA153 ตามลำดับ*

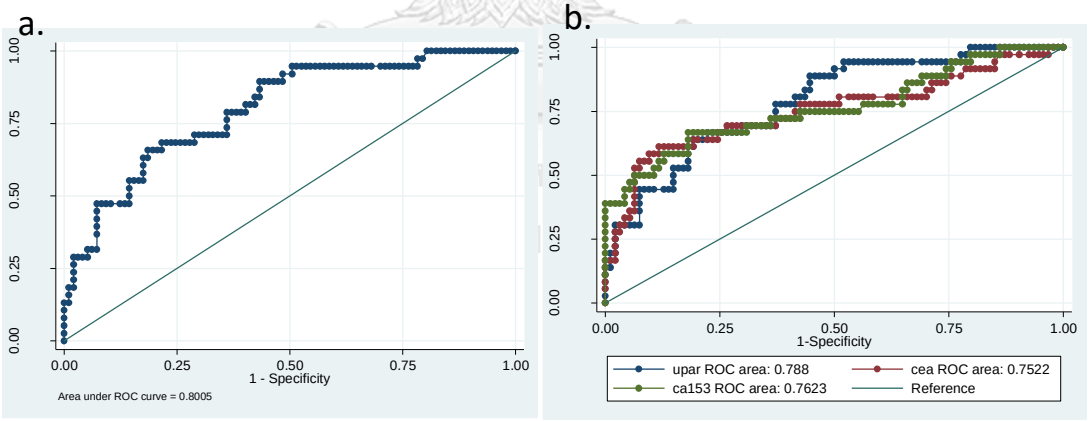
| **สารบ่งชี้มะเร็ง** | **กลุ่มกลับเป็นซ้ำ (Recurrent group)** | **กลุ่มควบคุม (Non-recurrent group)** | **p value (Mann-Whitney test)** |
|---|---|---|---|
| suPAR (pg/ml) | | | |
| - median | 2,846.5 | 1,890 | < 0.001 |
| - mean | 3,432.08 | 2,078.87 | |
| - SD | 1,848.26 | 757.36 | |
| - range | 1,542-8,913 | 722-5,528 | |
| CEA (ng/ml) | | | |
| (ค่าปกติ ≤5 ng/ml) | | | |
| - median | 4.255 | 1.92 | < 0.001 |
| - mean | 12.85 | 2.356 | |
| - SD | 27.75 | 1.92 | |
| - range | 0.46-144.1 | 0.35-13.39 | |
| CA 15-3 (U/ml) | | | |
| (ค่าปกติ ≤30 U/ml) | | | |
| - median | 21.72 | 12.175 | < 0.001 |
| - mean | 76.17 | 13.09 | |
| - SD | 111.39 | 5.93 | |
| - range | 6.74-483.1 | 3.57-28.12 | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

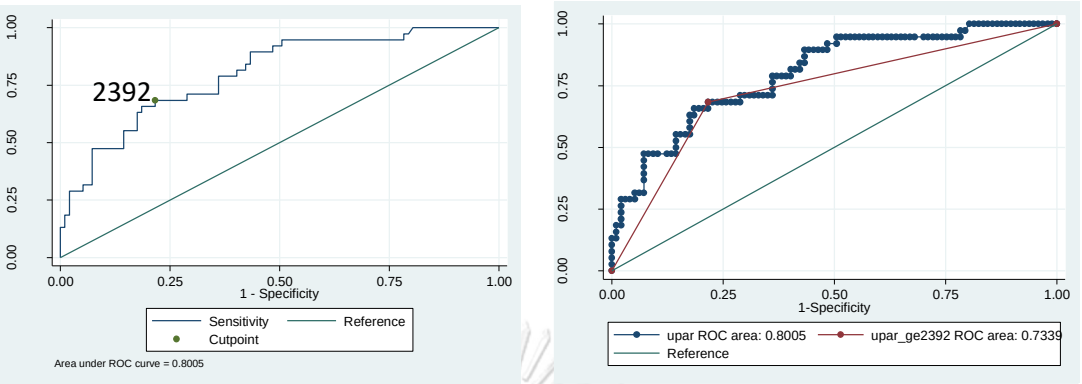
ผลการตรวจ suPAR เทียบกับการวินิจฉัยโดย Gold standard พบว่า suPAR ให้ ROC curve ดังรูปภาพที่ 6a โดยค่าพื้นที่ใต้กราฟ (Area under the curve) อยู่ที่ 80.05% (SD 0.0414, 95% CI = 0.72-0.88)

ตามทฤษฎีการหาจุดตัดที่เหมาะสมโดยการใช้ empirical cutpoint estimation โดยวิธีของคุณ Liu และ Youden index (47) พบว่า จุดตัดที่เหมาะสมที่ให้พื้นที่ใต้กราฟสูงที่สุด คือค่า 2,392 pg/ml (รูปที่ 7) ซึ่งพบว่าได้ค่า sensitivity 68%, specificity 78% และ AUC 73.39% (SD 0.0436, 95%CI 0.65-0.82) นอกจากนี้ยังพบว่าที่จุดตัดดังกล่าวจะมีค่า PPV 55.3%, NPV 86.4%, และ likelihood ratio เมื่อค่าเป็นบวกที่ 3.16 เท่า เมื่อใช้อุบัติการณ์ (incidence) 28.1% ที่พบในงานวิจัยนี้ (ดังตารางที่ 5)

*รูป 6 แสดงกราฟเส้นจากความสัมพันธ์ระหว่างอัตราผลบวกจริงและผลบวกปลอม หรือ ROC curve (Receiver Operating Characteristic Curve)*
*โดยรูป a. แสดง ROC curve ของ serum uPAR และ b. แสดง ROC curve ของ suPAR, CEA, และ CA15-3 โดยพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของแต่ละค่า เท่ากับ 0.791, 0.748, และ 0.762 ตามลำดับ*



*รูป 7 แสดงตำแหน่งของจุดตัดที่เหมาะสมที่ได้จากการคำนวณด้วย Youden index (ซ้าย) และค่าพื้นที่ใต้กราฟของจุดตัดที่ uPAR ≥ 2392 pg/ml (ขวา)*




2) การเปรียบเทียบการใช้ค่า suPAR ในการวินิจฉัย เทียบกับค่า CEA และ CA15-3

ในงานวิจัยนี้ผู้ป่วยได้ทำการตรวจค่า CEA และ CA 153 ร่วมด้วย แต่พบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่ได้เจาะอยู่ 5 ราย ดังนั้นจึงรายงานผลในผู้ป่วยทั้งหมด 130 ราย โดยที่ 36 รายในกลุ่มกลับเป็นซ้ำ และ 94 ราย อยู่ในกลุ่มควบคุม ผลการวิจัยพบว่าการใช้ค่า CEA และ/หรือ CA15-3 ที่มากกว่า 5 ng/ml และ 30 U/ml นั้น ให้ผล sensitivity ที่ 52.8% และ specificity ที่ 92.8% ในการ วินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม และค่า PPV 76%, NPV 83.8% และ Likelihood ratio เมื่อผลบวก 8.27 เท่า (ตารางที่ 5) ส่วน ROC curve ของทั้งสองค่าดังแสดงในรูปที่ 6b ซึ่งพบว่า AUC เท่ากับ 65%, 69%, และ 73% สำหรับ CEA, CA 153, และ CEA และ/หรือ CA153 ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

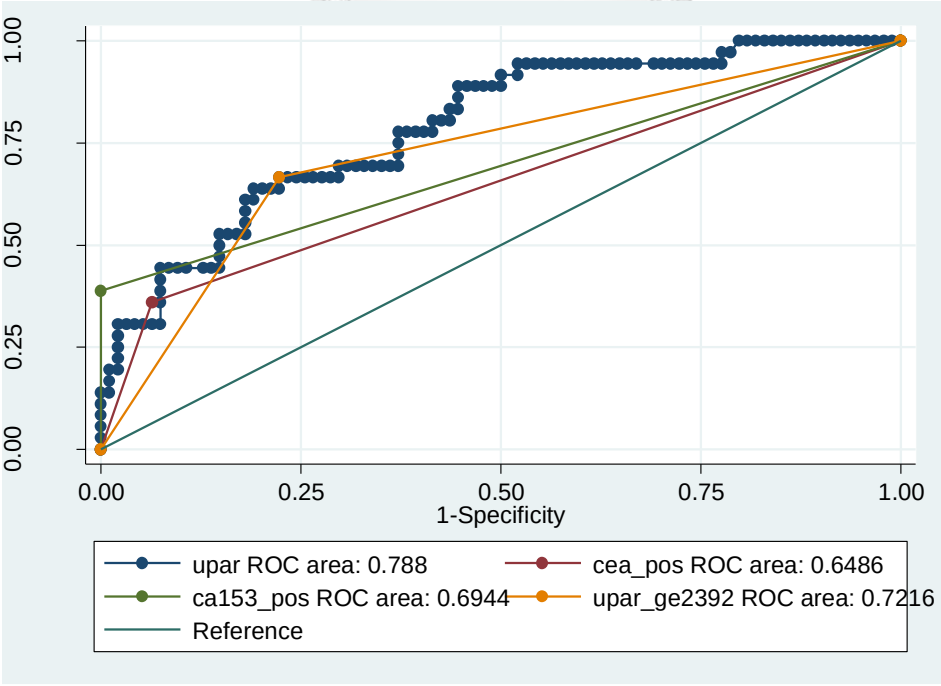
ซึ่งเมื่อทำการเปรียบเทียบค่า AUC ของ CEA และ CA153 กับของ suPAR แล้ว พบว่าค่า AUC ของ suPAR สูงกว่า ดังรูปที่ 8 แต่การใช้ค่า CEA ร่วมกับ CA153 มีค่า AUC ที่ใกล้เคียงกับ suPAR คือ 73% และ 74% แต่อย่างไรก็ตามพบว่าไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5)

*ตาราง 5 แสดงค่าความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าพื้นที่ใต้กราฟของแต่ละวิธีวินิจฉัย (n=130)*

| Diagnostic test | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV | LR+ | AUC (95% CI) | p value* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| suPAR ≥2392 pg/ml | 68.4% | 78.4% | 55.3% | 86.4% | 3.16 | 0.72 (0.63-0.81) | ref |
| CEA | 36.1% | 93.6% | 68.4% | 79.3% | 5.66 | 0.65 (0.57-0.73) | 0.27 |
| CA15-3 | 38.9% | 100% | 100% | 81% | 74.5 | 0.69 (0.61-0.77) | 0.62 |
| CEA and/or CA15-3 | 52.8% | 92.8% | 76% | 83.8% | 8.27 | 0.73 (0.65-0.82) | 0.87 |

*p value for pairwise comparison of the AUC for each diagnostic test versus suPAR as a reference
PPV; positive predictive value, NPV; negative predictive value, AUC; area under the curve,

*รูป 8 แสดงจุดตัดของ uPAR (2392 pg/ml), CEA (>5 ng/ml), และ CEA (>30 U/ml) รวมถึงค่าพื้นที่ใต้กราฟของแต่ละสารบ่งชี้มะเร็ง*



3) การศึกษา subgroup analysis

การศึกษานี้ยังได้ศึกษาเพิ่มเติมด้วยว่าปัจจัยใดที่มีผลต่อการใช้ค่า suPAR ในการวินิจฉัยโรคการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยพบว่าค่า AUC ในการวินิจฉัยโรคแตกต่างกันเมื่อระยะโรค ชนิดย่อยของมะเร็งเต้านม และค่าตัวรับโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor) ต่างกัน โดยค่า suPAR ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะที่ 3 ตอนวินิจฉัย และชนิดย่อยทริปเปิลเนกาติพ มีค่า AUC ที่สูงกว่ากลุ่มย่อยอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 6) ในขณะที่ค่า CEA และ CA15-3 ไม่ได้ให้ค่า AUC ในการวินิจฉัยที่ต่างกันเมื่อเปรียบเทียบในเรื่องชนิดย่อยของมะเร็งเต้านม ระยะโรค ขนาดก้อน จำนวนต่อมน้ำเหลือง การติดตัวรับเอสโตรเจน/โปรเจสเตอโรน เกรด และการลุกลามเฉพาะที่ของมะเร็ง

*ตาราง 6 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อค่า AUC และ Odd ratio ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยใช้ค่า suPAR*

| ปัจจัย | จำนวน (n) | AUC (95%CI) | Diagnostic odd ratio (95% CI) | p value |
|---|---|---|---|---|
| **ระยะโรครวม** | | | | |
| **- 1** | 23 | 0.45 (0.39-0.52) | 4.51 (0-71.90)* | 1.00 |
| **- 2** | 72 | 0.72 (0.59-0.85) | 6.47 (1.80-23.21) | 0.004 |
| **- 3** | 40 | 0.80 (0.68-0.93) | 21.25 (3.71-121.61) | 0.001 |
| **ชนิดย่อย** | | | | |
| **- Hormone+, HER2-** | 83 | 0.67 (0.55-0.80) | 4.49 (1.53-13.21) | 0.006 |
| **- Hormone+, HER2+** | 16 | 0.63 (0.31-0.94) | 3.0 (0.28-31.63) | 0.36 |
| **- Hormone-, HER2+** | 15 | 0.72 (0.47-0.97) | 7.0 (0.69-70.74) | 0.10 |
| **- TNBC** | 8 | 1.00 (1.00-1.00) | 16.82 (1.20-inf)* | 0.036 |
| **ตัวรับโปรเจสเตอโรน** | | | | |
| **- negative** | 40 | 0.81 (0.69-0.94) | 21.67 (4.15-113.02) | <0.001 |
| **- positive** | 94 | 0.68 (0.56-0.80) | 4.67 (1.65-13.21) | 0.004 |

*Calculated by exact logistic regression

AUC; Area under the curve, TNBC; Triple negative breast cancer

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิดทริปเปิลเนกาติพ พบว่าค่า suPAR สามารถวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้ดีกว่าการใช้ในประชากรทั้งหมดอย่างมาก โดยมีค่า sensitivity 100%, specificity 100%, positive-likelihood ratio 7.33 เท่า, และ AUC =100% (ตารางที่ 7, รูปที่ 9) อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยชนิดทริปเปิลเนกาติพค่อนข้างน้อย คือ 8 รายเท่านั้น

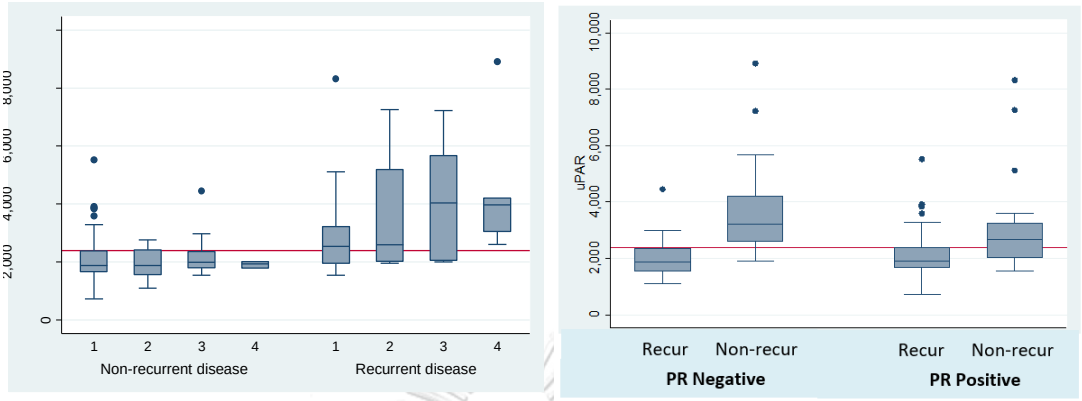
ส่วนกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ใช้ค่า suPAR วินิจฉัยโรคได้ดีกว่ากลุ่มอื่น ได้แก่ มะเร็งระยะที่ 3 (sensitivity 71.4%, specificity 89.5%, positive-likelihood ratio 6.79), ระยะต่อมน้ำเหลืองระยะที่ 3 (sensitivity 75%, specificity 100%, positive-likelihood ratio 8.67) และกลุ่มคนไข้ที่ไม่ติดตัวรับโปรเจสเตอโรน (sensitivity 76.5%, specificity 87%, positive-likelihood ratio 5.86) ดังแสดงในตารางที่ 7 และดังแสดงในรูปที่ 9 แสดงว่าชนิดย่อยของมะเร็งเต้านม ชนิดทริปเปิลเนกาติพ เมื่อใช้ค่า uPAR พบว่าค่า uPAR มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำและกลุ่มควบคุม และเมื่อค่าตัวรับโปรเจสเตอโรนเป็นลบพบว่าค่า uPAR แตกต่างกันมากขึ้นเช่นกัน

*ตาราง 7 แสดงกลุ่มย่อย (subgroups) ที่พบว่าความสามารถในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยใช้ suPAR ดีกว่าประชากรทั่วไป*

| กลุ่มย่อย | ความไว Sensitivity | ความจำเพาะ Specificity | PPV | NPV | LR+ | AUC |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **ทริปเปิลเนกาติพ (n=8)** | 100% | 100% | 100% | 100% | 7.33 | 1 (1.0-1.0) |
| **ระยะ N3 (n=13)** | 75% | 100% | 100% | 71.4% | 8.67 | 0.875 (0.72-1.0) |
| **ระยะรวม 3 (n=40)** | 71.4% | 89.5% | 88.2% | 73.9% | 6.79 | 0.805 (0.68-0.93) |
| **ระยะรวม 2-3 (n=112)** | 72.2% | 75% | 57.8% | 85.1% | 2.83 | 0.736 (0.65-0.83) |
| **ตัวรับโปรเจสเตอโรนเป็นลบ (n=40)** | 76.5% | 87% | 81.3% | 83.3% | 5.86 | 0.817 (0.69-0.94) |

CHULALONGKORN UNIVERSITY

*รูป 9 แสดงแผนภูมิค่า uPAR ของแต่ละชนิดย่อยมะเร็งเต้านม แบ่งตามกลุ่ม (ซ้าย) และค่า uPAR ในแต่ละกลุ่ม เมื่อค่าตัวรับโปรเจสเตอโรนเป็นบวกหรือลบ (ขวา)*




จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

# บทที่ 5

# อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

## 5.1 อภิปรายผล

ตัวรับยูโรไคเนส แอคติเวเตอร์ เป็นไกลโคโปรตีนบนผิวเซลล์ซึ่งประกอบไปด้วยหลายโดเมน และยึดอยู่กับตัวยึดที่เรียกว่าไกลโคซิลฟอสโฟทิดิลไอโนซิทอล (glycosylphosphotidylinositol (GPI) anchor) มีหน้าที่สำคัญในระบบพลาสมินโนเจนแอคติเวเตอร์ซึ่งเป็นระบบที่มีการค้นพบว่าสัมพันธ์กับการแพร่กระจายของมะเร็งหลายชนิด หลังจากที่ตัวรับยูโรไคเนสแอคติเวเตอร์จับกับยูโรไคเนสแอคติเวเตอร์ จะมีการแยกกันระหว่างตัวรับดังกล่าวกับตัวยึดบนผิวเซลล์ ทำให้เกิดการปล่อยตัวรับยูโรไคเนส แอคติเวเตอร์เข้าสู่กระแสเลือด เรียกว่า suPAR (serum urokinase activator receptor) ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าระดับ suPAR สัมพันธ์กับ uPAR ในชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัด ที่ R2=0.61 (42)

มีการศึกษา suPAR ในผู้ป่วยมะเร็งหลายการศึกษา ยกตัวอย่างเช่น คุณ Nijziel M.R. พบว่าค่า suPAR สูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย เมื่อเทียบกับชนิดที่ยังไม่แพร่กระจาย และมากกว่าประชากรปกติ (12) และคุณ Thelemann A. ค้นพบว่าค่า suPAR ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระยะโรคและขนาดของก้อนมะเร็งที่มากขึ้น (13) การศึกษานี้จึงได้ริเริ่มนำค่า suPAR มาตรวจว่าค่าดังกล่าวสามารถช่วยวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้หรือไม่ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เคยเป็นมะเร็งเต้านมและยังไม่มีการกลับเป็นซ้ำ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลค่า suPAR พบว่ามี outside values 9 ราย คือค่าที่มากกว่า 4438 pg/ml พบว่าส่วนใหญ่เป็นกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำ 7 ราย (77.8%) และกลุ่มควบคุม 2 ราย (22%) โดยรายละเอียดแต่ละรายดังแสดงในตารางที่ 8 โดยจะเห็นว่า 4 ใน 7 ราย (57%) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำ มีการเสียชีวิตแล้วภายในระยะเวลาไม่ถึงปีหลังจากเจาะตรวจเลือด ในขณะที่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำในวันสุดท้ายที่ติดตามข้อมูล อยู่ที่เพียง 11 ราย (28.9%) ซึ่งอาจเนื่องจากตัวค่า suPAR เองมีความสามารถในการพยากรณ์โรคได้ด้วยเช่นกัน โดยเมื่อคำนวณทางสถิติเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เสียชีวิต กับที่ยังไม่เสียชีวิต พบว่าค่า suPAR สูงกว่ากันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (rank sum 7705 เทียบกับ 1205 pg/ml, $p < 0.001$) และเป็นที่สังเกตอีกว่าผู้ป่วยทั้ง 7 ราย เป็นการกลับเป็นซ้ำแบบชนิดแพร่กระจายทุกราย

ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มควบคุม แต่อยู่ในกลุ่ม suPAR เป็น outside values ซึ่งมีจำนวน 2 ราย พบว่าผู้ป่วยหมายเลข 79 เป็นผู้ป่วยที่มีอายุสูงที่สุดในการศึกษา คืออายุ 72 ปี ซึ่งแม้ว่าจะไม่ได้เป็นโรคไต แต่มีโรคเบาหวาน และอาจมีการทำงานของไตที่ลดลงกว่าผู้ป่วยรายอื่นๆ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้ค่า suPAR สูงผิดปกติได้ อย่างไรก็ตามเมื่อ plot scatter plot เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างอายุ และค่า suPAR ดูเหมือนจะมีความสัมพันธ์กันเช่นกัน เมื่อคำนวณทางสถิติโดยใช้ linear regression พบว่าในผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด ค่าอายุที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับค่า uPAR ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า coefficient อยู่ที่ 27.57 (95%CI 6.13-49) หมายถึงอายุที่มากขึ้น 1 ปี สัมพันธ์กับค่า uPAR ที่เพิ่มมากขึ้น 27.57 pg/ml แต่เมื่อดูแยกกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำ และกลุ่มควบคุม พบว่าผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มควบคุม มีความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับค่า uPAR เช่นกัน ค่า coefficient อยู่ที่ 25.56 (95%CI 11.42-39.7) แต่กลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมพบว่าค่า suPAR ไม่สัมพันธ์กับอายุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเนื่องจากค่า uPAR ขึ้นอยู่กับการมีการกลับเป็นซ้ำและปัจจัยอื่นๆ มากกว่า (แผนภูมิที่ 7)

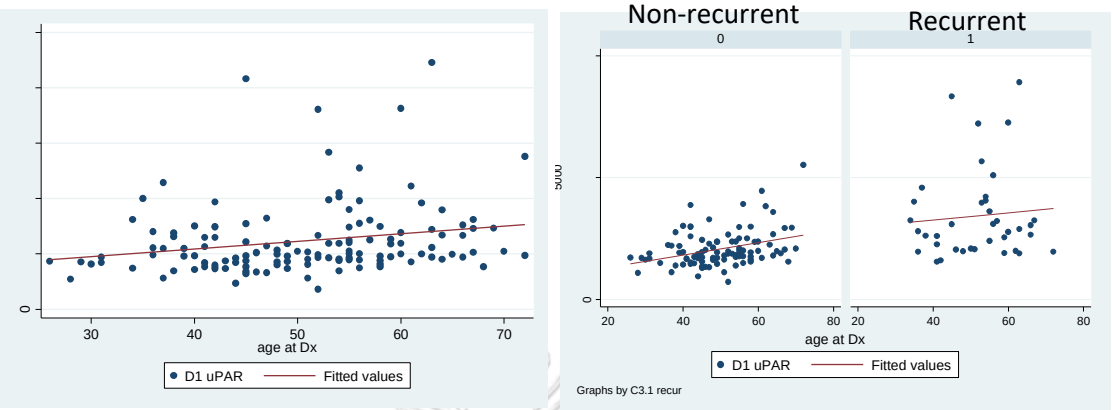
*ตาราง 8 แสดงลักษณะพื้นฐาน และข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยรายที่มีค่า suPAR สูงมากกว่า 4438 pg/ml*

| รหัส | อายุ | โรคประจำตัว | กลุ่ม C: control, R: Recur | ชนิดย่อยมะเร็ง | ระยะโรค | ระยะเวลาถึงการเจาะเลือด (เดือน) | ตำแหน่งที่มีการกลับเป็นซ้ำ | Note |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 56 | - | R | HR+, HER2- | IIIC | 116.5 | pleura | After pleurodesis 1 mo. |
| 8 | 45 | - | R | HR+, HER2- | IIB | 30 | Leptomeningeal, bone, LN, local | Dead OS 11 m.* |
| 17 | 52 | - | R | HER2+,HR- | IIIC | 40 | Brain, lung | Dead OS 6 m.* |
| 23 | 53 | - | R | HER2+,HR- | IIIC | 7.1 | Liver, pleura, bone, local | Dead OS 3 m.* |
| 44 | 63 | Myoma uteri s/p Sx | R | TNBC | IIIB | 11 | Brain, bone | Dead OS 2 m.* |
| 50 | 61 | HT, DLP | C | HER2+, HR- | IIA | 32 | - | |
| 56 | 62 | HT, DLP | R | HR+,HER2+ | IIA | 31 | Bone, LN | - |
| 79 | 72 | DM, HT, DLP | C | HR+, HER2- | IIA | 21.4 | - | |
| 94 | 37 | - | R | HR+, HER2- | IIB | 17.2 | LN, bone, liver | - |

*OS หมายถึง overall survival time นับตั้งแต่วินิจฉัยว่ามีการกลับเป็นซ้ำถึงวันที่เสียชีวิต (เดือน)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

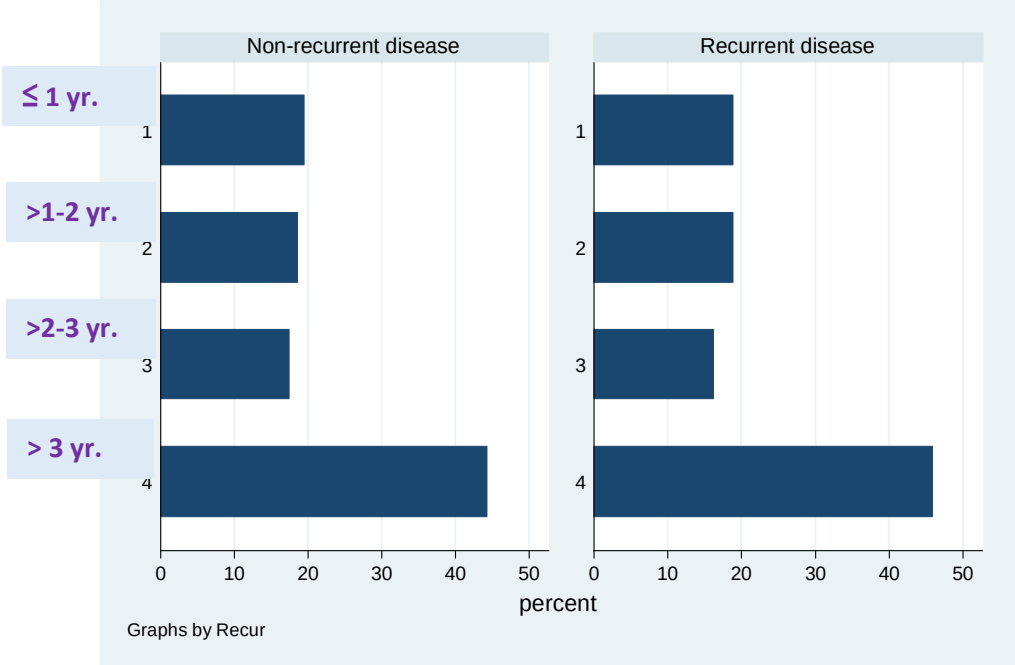
*แผนภูมิ 7 แสดง Scatter plot ระหว่างค่า suPAR กับอายุ ในผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา (ซ้าย) และแบ่งตามกลุ่มการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง (ขวา)*




ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษามีระยะเวลาเฉลี่ยจากการผ่าตัดเพื่อหวังหายขาด (เมื่อโรคแรกวินิจฉัย) จนถึงการตรวจสารบ่งชี้มะเร็งในงานวิจัย 43.0 เดือน (SD 34.82, 25$^{th}$-75$^{th}$ percentile 17-61 เดือน) แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง มีระยะเวลาเฉลี่ย 49.4 เดือน (SD 40.73) ส่วนกลุ่มควบคุม เฉลี่ยอยู่ที่ 40.5 เดือน (SD 32.18) และเมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระยะเวลาที่เจาะจะได้ดังแสดงในแผนภูมิที่ 8 จะเห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการติดตามมากกว่า 3 ปี จนถึงวันตรวจเลือด โอกาสค่า uPAR ผิดปกติจากสาเหตุอื่น เช่น ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด ค่อนข้างน้อย โดยอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้า การศึกษาในห้องแลปพบว่า serum uPAR มีค่าครึ่งชีวิตแค่ประมาณ 12 ชั่วโมง (44) และการศึกษาในทางคลินิกในมะเร็งรังไข่พบว่าค่าที่เจาะก่อนผ่าตัดจะต่างจากหลังผ่าตัดตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไป โดยการศึกษาดังกล่าวเปรียบเทียบระหว่างค่าที่เจาะก่อนผ่าตัด (ผู้ป่วยบางรายเจาะช่วงที่ผ่าตัด) เทียบกับหลังผ่าตัดช่วง 1 สัปดาห์ ถึง 2 เดือน และช่วง 2-6 เดือน พบว่าค่าที่เจาะ 2-6 เดือน น้อยกว่าค่าก่อนผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (45)

เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกตามระยะเวลาการเจาะเลือดตรวจค่า suPAR โดยนับระยะเวลาเริ่มจากวันที่ได้รับการรักษาหลักคือการผ่าตัดเต้านม จะสามารถสร้าง scatter plot ได้ตามรูปแผนภูมิที่ 9 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการตรวจเลือดงานวิจัยเมื่อระยะเวลานานมากกว่า 3 ปี หลังการผ่าตัดไปแล้ว

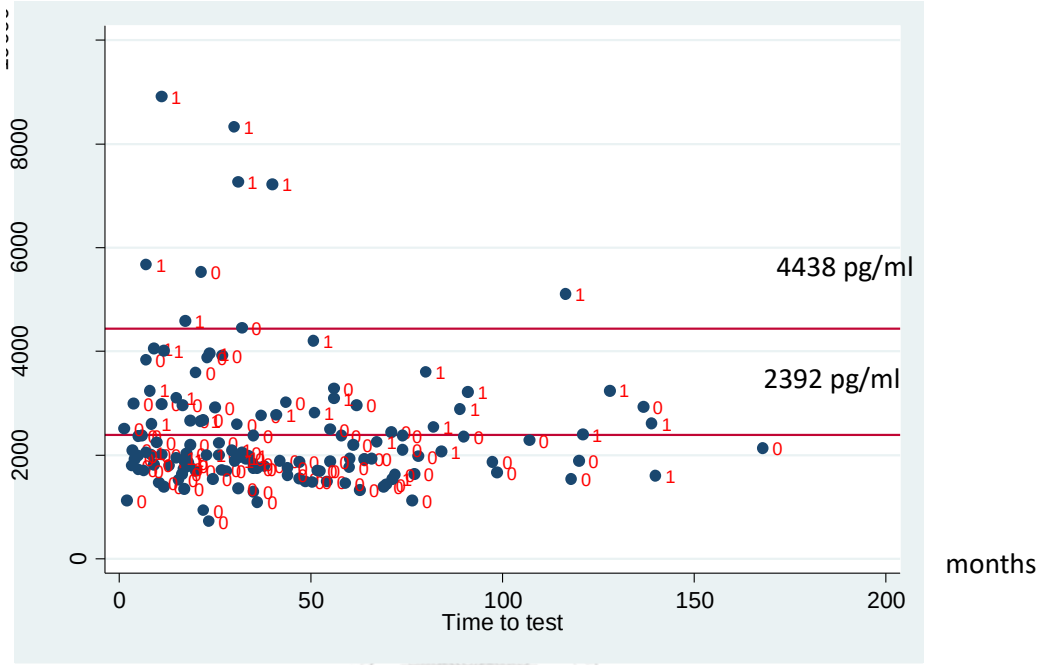
*แผนภูมิ 8 แสดงแผนภูมิแท่ง แสดงร้อยละ (percent) ของผู้ป่วย (แกน x) ตามระยะเวลาในการตรวจสารบ่งชี้มะเร็งนับจากวันที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด (แกน y) แบ่งตามกลุ่มควบคุม (ซ้าย) และกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำ (ขวา)*




ในการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วย 2 ราย ที่แรกเริ่มการศึกษาถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มควบคุม คือไม่พบการกลับเป็นซ้ำในวันที่ประเมินเพื่อเจาะเลือดงานวิจัยนี้ แต่เมื่อติดตามไป 6 เดือน พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านม ทำให้เข้าเกณฑ์คัดออก และตัดออกจากการรายงานผลการศึกษา โดยมีการกลับเป็นซ้ำที่ 2.33 และ 5.3 เดือน หลังจากการเจาะเลือดตรวจสารบ่งชี้มะเร็งในงานวิจัย ซึ่งมีการกลับเป็นซ้ำแบแพร่กระจายหลายตำแหน่งทั้งสองราย (รายที่1: ตับ, กระดูก, รายที่2:ปอด, เยื่อหุ้มปอด,ตับ) โดยทั้งคู่มีค่า uPAR เท่ากับ 1723 และ 1714 pg/ml ตามลำดับ จึงอาจคาดการณ์ว่า uPAR อาจจะไม่สามารถพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำล่วงหน้าได้ที่อย่างน้อย 2.33 เดือน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

*แผนภูมิ 9 แสดงกราฟ Scatter plot ของค่า suPAR ตามระยะเวลาที่ตรวจ (เดือน) นับจากวันที่ได้รับการรักษาหลักคือการผ่าตัด (เมื่อแรกวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านม) (1 = recurrent, 0 = non-recurrent)*




ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมของค่า suPAR เท่ากับ 68.4% และ 78.4% ตามลำดับที่จุดตัด 2392 pg/ml และเมื่อพิจารณาจากค่าอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำในการวิจัยนี้ ซึ่งเท่ากับ 28.1% จะได้ว่า PPV เท่ากับ 55.3%, NPV 86.4%, และค่า positive-likelihood ratio เท่ากับ 3.16 ที่จุดตัดดังกล่าว เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ CEA ร่วมกับ CA 15-3 ซึ่งพบว่า sensitivity อยู่ที่ 52.8% และ specificity อยู่ที่ 92.8% ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม และค่า PPV 76%, NPV 83.8%, Likelihood ration 8.27 (ตารางที่ 5) จะเห็นว่าการใช้ค่า suPAR ที่จุดตัดดังกล่าวมีค่า sensitivity และ NPV ที่ดีกว่าการใช้ CEA and/or CA153 แต่ด้อยกว่าในด้าน specificity, PPV, และ likelihood ratio อาจจะช่วยตรวจพบผู้ที่มีการกลับเป็นซ้ำได้มากกว่า แต่ต้องอาศัยการตรวจชนิดอื่นเพิ่มเติมต่อเพื่อยืนยันว่ามีโรคกลับเป็นซ้ำจริงหรือไม่ แสดงให้เห็นว่าค่า suPAR เป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่มีแนวโน้มที่มีความสามารถในการช่วยเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้ ซึ่งใช้ได้ในทั้งการกลับมาแบบเฉพาะที่และแบบแพร่กระจาย แต่เรื่องประโยชน์ในการใช้ทางคลินิกอาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมว่านำมาใช้แบบไหนจะได้ประโยชน์ที่ดีที่สุดในการรักษาผู้ป่วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติมเพื่อประเมินว่าการใช้ค่า uPAR ร่วมกับค่าบ่งชี้ CA153 จะช่วยเพิ่มความสามารถในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้หรือไม่ ผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์ออกเป็น 2 แบบ คือ การวิเคราะห์จะเป็นบวกต่อเมื่อ

1) ค่า uPAR และ CA153 เป็นบวก
2) ค่า uPAR หรือ CA153 เป็นบวก

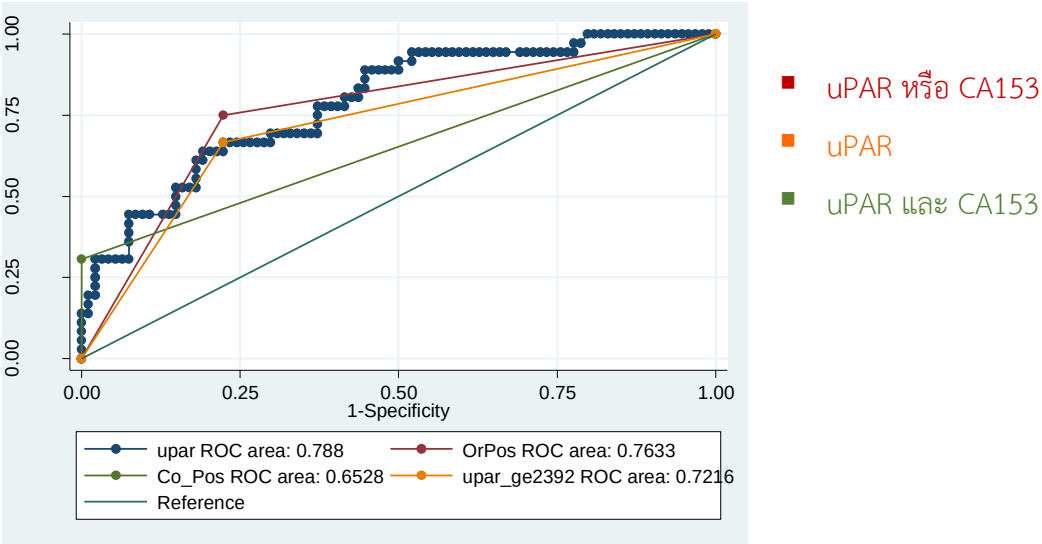
พบว่าถ้าใช้วิธีที่ 1 จะได้ค่า sensitivity 30.6%, specificity 100%, AUC 0.64 (ดังแสดงในตารางที่ 9) ซึ่งค่า AUC จะต่ำกว่าการใช้ uPAR ค่าเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ บ่งบอกถึงมีโอกาสที่จะวินิจฉัยผิดมากกว่า คือในกรณีที่ค่า specificity สูงดังกล่าว หมายถึงว่ามีผล false negative เยอะ แต่ว่าในรายที่ positive แปลได้ว่าเชื่อถือได้ว่า positive จริง

ส่วนเมื่อใช้วิธีที่ 2 จะได้ค่า sensitivity 76.3%, specificity 77.7%, PPV 58%, NPV 89%, AUC 0.77 ซึ่งค่า AUC มีแนวโน้มสูงกว่าการใช้ suPAR เพียงตัวเดียว (รูปที่ 10) แต่ยังไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.07) โดยแปลว่าการใช้วิธีนี้อาจจะช่วยวินิจฉัยได้ถูกต้องมากขึ้น โดยเพิ่ม sensitivity ขึ้นมาประมาณ 8% และเพิ่ม PPV, NPV อย่างละประมาณ 3% (ตารางที่ 9)

*ตาราง 9 แสดงค่าความไว ความจำเพาะ PPV, NPV, likelihood ratio, และ AUC ของ suPAR และการใช้ suPAR ร่วมกับ CA153 โดยวิธีต่างๆ*

| Diagnostic test | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV | LR+ | AUC (95% CI) | p value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| suPAR ≥2392 pg/ml | 68.4% | 78.4% | 55.3% | 86.4% | 3.16 | 0.72 (0.63-0.81) | ref |
| CEA and/or CA15-3 | 52.8% | 92.8% | 76% | 83.8% | 8.27 | 0.73 (0.65-0.82) | 0.87 |
| uPAR and CA153 | 30.6% | 100% | 100% | 79% | 59.1 | 0.64 (0.57-0.72) | 0.049 |
| uPAR or CA153 | 76.3% | 77.7% | 58% | 89% | 3.34 | 0.77 (0.69-0.85) | 0.07 |

*รูป 10 แสดงค่า AUC ของ uPAR และการใช้ uPAR ร่วมกับ CA153*




5.2 จุดแข็งของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยในแง่การใช้สารบ่งชี้ในการตรวจวินิจฉัยโรค โดยการใช้ suPAR ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมนั้นไม่เคยมีการศึกษามาก่อน การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรก ซึ่งแนวโน้มว่าสามารถใช้วินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้จริง และมีความไวที่ดีกว่าสารบ่งชี้ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน

นอกจากนั้นการวิจัยนี้ยังได้เจาะเลือดตรวจค่า CEA และ CA 15-3 ที่มีใช้ในปัจจุบันไปพร้อมกันด้วย การที่ค่าที่ได้มาได้รับการเปรียบเทียบกับ CEA และ CA153 ในกลุ่มผู้ป่วยเดียวกัน ทำให้น่าเชื่อถือได้ว่าเป็นค่าที่สามารถเปรียบเทียบกันได้จริง และทำให้ค่า suPAR น่าสนใจเพิ่มมากขึ้น

งานวิจัยนี้ยังพบว่าหากเลือกตรวจในผู้ป่วยบางกลุ่ม ความสามารถในการวินิจฉัยของ uPAR จะดีขึ้น ในขณะที่การใช้ CEA และ CA153 ดูจะไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบในแต่ละกลุ่มย่อย โดยกลุ่มย่อยที่น่าสนใจว่าการใช้ค่า uPAR จะสามารถวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำได้ดี ได้แก่ กลุ่มทริปเปิลเนกาติพ, ระยะโรคที่ 3, และกลุ่มตัวรับโปรเจสเตอโรนเป็นลบ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. เนื่องจากเป็นการศึกษาแรกที่ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลับมาของมะเร็งเต้านมเทียบกับกลุ่มที่ยังไม่มีการกลับมาเป็นซ้ำ ทำให้ยังไม่มีจุดตัดที่ชัดเจนจากการศึกษาก่อนหน้านี้ การศึกษาของคุณ Soydine (26) พบว่าการใช้จุดตัดที่ 2.73 ng/ml (2730 pg/ml) จะได้ค่าความไว (sensitivity) ที่ 86.7% ความจำเพาะ (specificity) 70% และความแม่นยำ (accuracy) ที่ 82.5% ในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในผู้ป่วย 180 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยหญิงสุขภาพแข็งแรงทั่วไป 60 ราย หากนำค่าจุดตัดดังกล่าวมาใช้ในการวิจัยเพื่อวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมจำพบว่าได้ค่าความไว และความจำเพาะ เท่ากับ 55.3% และ 84.8% ตามลำดับ จะเห็นว่าค่าต่างกันกับการศึกษานี้ซึ่งอาจจะเป็นเพราะเป็นการประเมินในผู้ป่วยคนละภาวะกัน
2. การคำนวณขนาดประชากรในเบื้องต้น คำนวณโดยใช้อุบัติการณ์ที่เก็บในช่วงปี 2558 โดยพบว่าอุบัติการณ์ของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม เท่ากับ 16.4% และเนื่องจากเป็นการศึกษาในขั้นต้นเพื่อดูแนวโน้มว่าค่าบ่งชี้ suPAR มีแนวโน้มสามารถนำมาใช้ตรวจวินิจฉัยเพื่อประโยชน์ในการรักษาได้หรือไม่ เพื่อศึกษาเพิ่มเติมต่อไป การวิจัยนี้จึงกำหนดค่า error ที่ยอมรับได้ไว้ที่ 0.15 ซึ่งค่อนข้างมาก หากจะนำผลไปใช้ในทางคลินิกเลยจากการศึกษาเดียว ซึ่งทำให้ได้ n= 133 ราย แต่อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมจำนวน 135 ราย และพบว่าอุบัติการณ์ที่มีโรคกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับ 28.1% หากคำนวณย้อนกลับไปอาจจะต้องการจำนวนผู้ป่วยที่น้อยกว่านี้ โดยที่จำนวนผู้ป่วย 135 ราย อาจจะได้ค่า error ที่น้อยกว่าที่คำนวณในตอนแรก
3. การศึกษานี้ได้มีการจำกัดผู้ร่วมการวิจัยให้เป็นกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อ ไม่เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง และการทำงานของค่าไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ กรณีที่ต้องไม่รับผู้ที่มีการติดเชื้อเข้าเนื่องจากค่า suPAR อาจจะสูงกว่าปกติ และทำให้เกิดค่าผลบวกลวงได้ แปลว่าผลลัพธ์ของการศึกษานี้ไม่ได้หมายรวมไปถึงการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งกับการติดเชื้อแต่อย่างใด ในเบื้องต้นจากการศึกษานี้จึงยังไม่สามารถนำไปใช้ในการแยกโรคดังกล่าวได้
4. การวิจัยนี้เป็นการเจาะเลือดตรวจที่จุดเวลาเดียว ดังนั้นจึงไม่ได้วิเคราะห์ประสิทธิภาพของการใช้สารบ่งชี้ทั้ง suPAR, CEA, และ CA 15-3 ในลักษณะของการเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน (baseline) ของผู้ป่วยแต่ละรายหลังจากการผ่าตัด ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้ยกตัวอย่างเช่นในการศึกษาโดยคุณ Di Giogia (5) ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่าการตรวจแบบเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบ baseline ให้ค่า sensitivity และ specificity ที่ดีกว่า การใช้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุดตัด โดยที่สำคัญคือ ทำให้ค่า specificity ของ CEA, CA 15-3 และการใช้ทั้ง CEA, CA 15-3 ร่วมกัน มี specificity ขึ้นไปที่ 100% หากทำการทดลองโดยใช้การเพิ่มขึ้นของ suPAR อาจจะทำให้ได้ผล specificity ที่ดียิ่งขึ้น แต่ยังไม่สามารถคาดเดาผลเมื่อเปรียบเทียบกับ CEA และ CA 15-3 ได้

5.4 ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นจึงดูค่า suPAR ที่จุดเวลาเดียว เพื่อดูประโยชน์ในการ วินิจฉัย การศึกษาในอนาคตอาจศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้งานในแง่ของการเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ โดยเจาะเป็นช่วงระยะเวลาหลังจากผ่าตัด และติดตามดูว่าการตรวจดังกล่าวช่วยในการวินิจฉัยโรคได้เร็วและดีขึ้นหรือไม่ รวมถึงหากวินิจฉัยได้เร็วขึ้นจริง การรักษาที่เวลาดังกล่าวมีความสามารถในการทำให้ผู้ป่วยสามารถอยู่ได้นานขึ้นกว่ากลุ่มควบคุมหรือไม่
2. การวิจัยครั้งหน้าอาจเจาะจงใช้ตรวจเฉพาะในผู้ป่วยที่มี PR เป็นลบ ซึ่งคาดว่าจะทำให้ค่า sensitivity เพิ่มขึ้นจากการศึกษานี้ หรืออาจเป็นการดูการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานหลังรักษาโดยการผ่าตัดเสร็จอาจจะทำให้ค่าความแม่นยำในการวินิจฉัยดีขึ้นกว่าในการศึกษานี้
3. การศึกษาต่อไปอาจศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการนำค่า suPAR ไปใช้ในแง่ของการติดตามภายหลังการรักษาโรคว่าปริมาณการขึ้น-ลง ของค่า suPAR สัมพันธ์กับการตอบสนองของโรคต่อการรักษาที่ให้หรือไม่ เพื่ออาจจะมีประโยชน์ในการติดตามโรคได้ง่ายขึ้นและอาจช่วยลงความถี่ในการตรวจเอ็กซเรย์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# รายการอ้างอิง

1. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ส. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2558. 2558;1.

2. Chairat R, Puttisri A, Pamarapa A, Wongrach N, Tawichasri C, Patumanond J, et al. Recurrence and Death from Breast Cancer after Complete Treatments: An Experience from Hospitals in Northern Thailand. J Med Assoc Thai. 2014;97(9):932-8.

3. Vincent T. Devita J, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. DeVita Hellman Rosenberg Cancer Principles and Practice of Oncology 10 ed. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

4. Ahmad A. Pathways to breast cancer recurrence. ISRN Oncol. 2013;2013:290568.

5. Di Gioia D, Blankenburg I, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3. Clin Chim Acta. 2016;461:1-7.

6. Didiasova M, Wujak L, Wygrecka M, Zakrzewicz D. From plasminogen to plasmin: role of plasminogen receptors in human cancer. Int J Mol Sci. 2014;15(11):21229-52.

7. Maxime P. Look, Wim L. J. van Putten, Michael J. Duffy, Nadia Harbeck, Ib Jarle Christensen, Christoph Thomssen, et al. Pooled Analysis of Prognostic Impact of Urokinase-Type Plasminogen Activator and Its Inhibitor PAI-1 in 8377 Breast Cancer Patients. Journal of the national cancer institute. 2002;94(2):116-28.

8. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. Eur J Cancer. 2013;49(8):1825-35.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

9. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016;34(10):1134-50.

10. Sun Young Rha, Woo Ick Yang, Soo Jung Gong, Jin Ju Kim, Nae Choon Yoo, Jae Kyung Roh, et al. Correlation of tissue and blood plasminogen activation system in breast cancer. Cancer Letters. 2000;150:137-45.

11. Harbeck N, Kates RE, Gauger K, Willems A, Kiechle M, Magdolen V, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-I: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer. Thromb Haemost. 2004;91(3):450-6.

12. M. R. Nijziel, R. Van Oerle, D. Hellenbrand E, C. M. Van Pampus, H. F. P. Hillen, Hamuyak K. The prognostic value of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (s-uPAR) in plasma of breast cancer patient with and without metastatic disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003;1(5):982-6.

13. Thielemann A, Baszczuk A, Kopczynski P, Kopczynski Z. High concentration of urokinase-type plasminogen activator receptor in the serum of women with primary breast cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2013;17(5):440-5.

14. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol. 2016;34(6):611-35.

15. William J. Gradishar ea. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. NCCN. 2017;1.2017.

16. Xiaofeng Dai, Ting Li ZB, Yankun Yang, Xiuxia Liu, Jinling, Bozhi Shi. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. Am J Cancer Res. 2015;5(10):2929-43.

17. inc. Acs. Breast cancer facts & figures 2015-2016. American cancer society. 2015.

18. Pohl SG, Brook N, Agostino M, Arfuso F, Kumar AP, Dharmarajan A. Wnt signaling in triple-negative breast cancer. Oncogenesis. 2017;6(4):e310.

19. Kimbung S, Loman N, Hedenfalk I. Clinical and molecular complexity of breast cancer metastases. Semin Cancer Biol. 2015;35:85-95.

20. William J. Gradishar ea. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2016;2.2016.

21. Marco Rosselli Del Turco ea. Intensive Diagnostic Follow-up after treatment of primary cancer. JAMA. 1994;271:1593-7.

22. Kabel AM. Tumor markers of breast cancer: New prospectives. Journal of Oncological Sciences. 2017;3(1):5-11.

23. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. Med Princ Pract. 2013;22(1):4-11.

24. Holdenrieder S, Pagliaro L, Morgenstern D, Dayyani F. Clinically Meaningful Use of Blood Tumor Markers in Oncology. Biomed Res Int. 2016;2016:9795269.

25. Look MP, van Putten WLJ, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, et al. Pooled Analysis of Prognostic Impact of Urokinase-Type Plasminogen Activator and Its Inhibitor PAI-1 in 8377 Breast Cancer Patients. Journal of the National Cancer Institute. 2002;94(2):116-28.

26. Sturgeon CM, Diamandis EP. LABORATORY MEDICINE PRACTICE GUIDELINES: USE OF TUMOR MARKERS IN TESTICULAR, PROSTATE, COLORECTAL, BREAST, AND OVARIAN CANCERS. The American Association for Clinical Chemistry. 2009:1-83.

27. Investigators TG. Impact of Follow-up Testing on Survival and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial. JAMA. 1994;271:1587-92.

28. Di Gioia D, Stieber P, Schmidt GP, Nagel D, Heinemann V, Baur-Melnyk A. Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase. British Journal of Cancer. 2015;112(5):809-18.

29. Kovner F, Merimsky O, Hareuveni M, Wigler N, Chaitchik S. Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma-associated antigen-positive breast cancer

Chulalongkorn University

patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. Cancer Chemother Pharmacol. 1994;35:80-3.

30. Nicolini A, Anselmi L, Michelassi C, Carpi A. Prolonged survival by 'early' salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study. Br J Cancer. 1997;76(8):1106-11.

31. Berling B, Kolbinger F, Grunert F, Thompson JA, Brombacher F, Buchegger F, et al. Cloning of a carcinoembryonic antigen gene family member expressed in leukocytes of chronic myeloid leukemia patients and bone marrow. Cancer Res. 1990;50(20):6534-9.

32. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. Cell. 1989;57(2):327-34.

33. Seregni E, Coli A, Mazzucca N, Italian Group Ria-Irma Test IAoNM. Circulating tumour markers in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31 Suppl 1:S15-22.

34. von Mensdorff-Pouilly S, Snijdewint FG, Verstraeten AA, Verheijen RH, Kenemans P. Human MUC1 mucin: a multifaceted glycoprotein. Int J Biol Markers. 2000;15(4):343-56.

35. Duffy MJ, Shering S, Sherry F, McDermott E, O'Higgins N. CA 15-3: a prognostic marker in breast cancer. Int J Biol Markers. 2000;15(4):330-3.

36. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. PLoS One. 2015;10(7):e0133830.

37. Valic A, Milas I, Mayer L, Šetic M, Matijevic V, Stanec M. Prognostic Significance of CA 15-3 Tumor Marker in Breast Cancer Patients. Libri Oncol. 2017;45(1):1-8.

38. O'Dwyer PJ, Duffy MJ, O'Sullivan F, McDermott E, Losty P, O'Higgins NJ. CEA and CA 15-3 in primary and recurrent breast cancer. World J Surg. 1990;14(5):562-5; discussion 5-6.

39. Coveney EC, Geraghty JG, Sherry F, McDermott EW, Fennelly JJ, O'Higgins NJ, et al. The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. Int J Biol Markers. 1995;10(1):35-41.

40. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. Clin Cancer Res. 2001;7(8):2357-62.

41. Tang L, Han X. The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis. Biomed Pharmacother. 2013;67(2):179-82.

42. Dass K, Ahmad A, Azmi AS, Sarkar SH, Sarkar FH. Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers. Cancer Treat Rev. 2008;34(2):122-36.

43. Hao W, Friedman A. Serum uPAR as Biomarker in Breast Cancer Recurrence: A Mathematical Model. PLoS One. 2016;11(4):e0153508.

44. Kariko K, Kuo A, Barnathan E. Over expression of urokinase receptor in mammalian cells following administration of the in vitro transcribed encoding mRNA. Gene therapy. 1999;6:1092-100.

45. M. CF, Stephens R, Bizik J, Mariani A, Bassan M, Pedersen N, et al. The Level of Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor Is Increased in Serum of Ovarian Cancer Patients. CANCER RESEARCH. 1998;58:1843-9.

46. Soydinc HO, Duranyildiz D, Guney N, Derin D, Yasasever V. Utility of Serum and Urine uPAR Levels for Diagnosis of Breast Cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2012;13(6):2887-9.

47. Liu X. Classification accuracy and cut point selection. Stat Med. 2012;31(23):2676-86.

# ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

# ภาคผนวก

## แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

วันที่บันทึก..... เลขที่.....

เลขผู้ป่วยนอก...../.....

---

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

1. วันเกิด.....(mm/dd/yy)
2. อายุเมื่อวินิจฉัยโรค.....
3. น้ำหนัก.....kg. ส่วนสูง.....cm.
4. โรคประจำตัว
   ☐ ไม่มี (0) ☐ มี (1) ได้แก่.....
5. ประวัติเคยเป็นโรคมะเร็งมาก่อน
   ☐ ไม่มี (0) ☐ มี (1) ได้แก่.....

ข้อมูลโรคมะเร็งเต้านม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1. การวินิจฉัย
   1.1 วันที่วินิจฉัย นับจาก visit แรก.....
   1.2 วันที่วินิจฉัยจากผลชิ้นเนื้อ..... เลขที่ชิ้นเนื้อ.....
   โรงพยาบาล.....
2. ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัย หรือตรวจพบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (กรณีมีการกลับเป็นซ้ำ) ถึงวันที่เจาะเลือดงานวิจัย ..... เดือน
3. ระยะโรค
   3.1 cT.....
   3.2 cN.....
   3.3 cM.....

3.4 pT.....

3.5 pN.....

3.6 pM.....

4. ผลพยาธิวิทยา

4.1 ชนิดของมะเร็งเต้านม

1) IDC 2) ILC 3) Mixed 4) Other .....

4.2 เกรดของมะเร็ง 1 (1) 2 (2) 3 (3) missing (99)

4.3 ขนาดก้อนมะเร็ง.....ซ.ม. (ด้านที่ยาวที่สุด)

4.4 จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่มีการลุกลามไป .....

4.5 การลุกลามไปยังเส้นเลือดและน้ำเหลืองข้างเคียง ☐มี (1) ☐ ไม่มี (0)

5. การย้อมอิมมูโนพยาธิวิทยา

5.1 ER (1) บวก.....% (0) ลบ ☐N/A (99)

5.2 PgR (1) บวก.....% (0) ลบ ☐N/A (99)

5.3 Her-2 test IHC ☐0 ☐1+ ☐2+

☐3+ ☐N/A (99)

5.4 Her-2 ISH (1) บวก (0) ลบ ☐N/A (99)

5.5 Ki-67 .....%

5.6 Ki-67: ☐positive>20% (1) ☐negative <10% (0)

☐equivocal (10-20%) (2) ☐N/A (99)

5.7 p53 (1) บวก.....% (0) ลบ ☐N/A (99)

6. Margin ☐pos (1) ☐neg (0) ☐closed (2)

7. การแพร่กระจาย ☐M0 (0) ☐M1 (1) ☐Mx (99)

8. ตำแหน่งที่มีการแพร่กระจาย

8.1 LN ☐ Yes (1) ☐ No (0)

8.2 Lung ☐ Yes (1) ☐ No (0)

8.3 Liver ☐ Yes (1) ☐ No (0)

8.4 Bone ☐ Yes (1) ☐ No (0)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

8.5 Brain ☐ Yes (1) ☐ No (0)

8.6 Other ☐ Yes (1) ..... ☐ No (0)

<u>การรักษา</u>

1. วันที่ผ่าตัด.....

   1.1 วิธีการผ่าตัดเต้านม ☐ Mastectomy (1) ☐ BCS (2)

   ☐ SSM + Reconstruction (3)

   1.2 วิธีการเลาะต่อมน้ำเหลือง

   1.2.1 STLND ☐ Yes (1) ☐ No (0)

   Total LN _____ nodes Positive LN _____ nodes

   1.2.2 ALND ☐ Yes (1) ☐ No (0)

   Total LN _____ nodes Positive LN _____ nodes

2. การรักษาเสริม

   2.1 การรักษาเสริมก่อนผ่าตัด ☐ ไม่ได้รับ (0)

   ☐ ได้รับเคมีบำบัด (1) ☐ ยาต้านฮอร์โมน (2)

   ☐ เคมีบำบัดและยาต้านเฮอร์ทู (3)

   2.2 การรักษาเสริมหลังผ่าตัดโดยยาต้านฮอร์โมน ☐ ได้รับ (1) ☐ ไม่ได้รับ (0)

   2.2.1 Tamoxifen ☐ Yes (1) ☐ No (0) Plan duration .....Years

   Start date (mm/dd/yy).....Stop treatment (mm/dd/yy).....

   2.2.2 Letrozole ☐ Yes (1) ☐ No (0) Plan duration .....Years

   Start date (mm/dd/yy).....Stop treatment (mm/dd/yy).....

   2.2.3 Anatrozole ☐ Yes (1) ☐ No (0) Plan duration .....Years

   Start date (mm/dd/yy)..... Stop treatment (mm/dd/yy).....

   2.2.4 Exemestane ☐ Yes (1) ☐ No (0) Plan duration .....Years

   Start date (mm/dd/yy)..... Stop treatment (mm/dd/yy).....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.3 ยาเคมีบำบัดหลังจากผ่าตัด ☐ ได้รับ (1) ☐ ไม่ได้รับ (0)

2.3.1 ☐AC (1) ☐ EC (2) ☐ FAC (3) ☐ FEC (4) ☐ CMF(5)

☐ TC(6) ☐AC —>T (7)

..... Cycles (mm/dd/yy).....

2.4 การฉายแสง

☐ ไม่ได้รับ (0)

☐ ได้รับ (1)

2.5 ยาต้านเฮอร์ทู (Anti-HER2)

☐ ไม่ได้รับ (0)

☐ ได้รับ (1).....

3. การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

3.1 มีการกลับเป็นซ้ำ ☐มี (1) ☐ไม่มี (0) –ข้ามไป 3.5

3.2 วันที่วินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำ (mm/dd/yy).....

3.3 ชนิดของการกลับเป็นซ้ำ ☐ Locoregional (1) ☐Distant metastasis (2)

☐ Death at recurrent (3) ☐ Local+Distant metastasis (4)

3.4 อวัยวะที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.4.1 Surgical bed ☐Yes (1) ☐No (0) .....

3.4.2 LN ☐Yes (1) ☐No (0) .....

3.4.3 Bone ☐Yes (1) ☐No (0).....

3.4.4 Liver ☐Yes (1) ☐No (0).....

3.4.5 Brain ☐Yes (1) ☐No (0) .....

3.4.6 Leptomeninge ☐Yes (1) ☐No (0) .....

3.4.7 Lung ☐Yes (1) ☐No (0) .....

3.4.8 Pleura ☐Yes (1) ☐No (0) .....

3.4.9 Other ☐Yes (1) ☐No (0) .....

3.5 เสียชีวิต ☐Yes (1) ☐No (0)

3.6 วันที่เสียชีวิต .....(mm/dd/yy)

4. วันที่มาติดตามอาการล่าสุด .....(mm/dd/yy)

5. การรักษาโรคมะเร็งเต้านมกลับเป็นซ้ำ

5.1 เคมีบำบัด ☐Yes (1) ☐No (0) .....

5.2 ฉายแสง ☐Yes (1) ☐No (0)

5.3 ยาต้านฮอร์โมน ☐Yes (1) ☐No (0)

5.4 ผ่าตัด (กรณีกลับมาที่เดิม) ☐Yes (1) ☐No (0)

5.5 ผ่าตัด จุดที่มีการแพร่กระจาย ☐Yes (1) ☐No (0)

5.6 ยาต้านเฮอร์ทู ☐Yes (1) ☐No (0)

6. การย้อมอิมมูโนพยาธิวิทยาของโรคกลับเป็นซ้ำ

☐ เหมือนเดิม (0) ☐ เปลี่ยนแปลง (0) ☐ ไม่ได้ประเมินใหม่ (0)

6.1 ER ☐ บวก (1) .....% ☐ ลบ (0) ☐N/A (99)

6.2 PgR ☐ บวก (1) .....% ☐ ลบ (0) ☐N/A (99)

6.3 Her-2 test IHC ☐0 ☐1+ ☐2+ ☐3+ ☐N/A (99)

6.4 Her-2 ISH ☐ บวก (1) ☐ ลบ (0) ☐N/A (99)

6.5 Ki-67 .....%

6.6 Ki-67: ☐positive>20% (1) ☐negative <10% (0) ☐equivocal (10-20%) (2) ☐N/A (99)

6.7 p53 ☐ บวก (1) .....% ☐ ลบ (0) ☐N/A (99)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<u>ค่าสารบ่งชี้มะเร็ง</u>

| วันที่ | Serum uPAR (ng/ml) | CEA | CA 15-3 |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

# ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวประภัสสร ธีรศาสตร์ เกิดเมื่อวันที่ 18 มกราคม พ.ศ. 2531 ที่ จังหวัดกรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

การศึกษาและการทำงาน

พ.ศ. 2555 แพทยศาสตร์บัณฑิตจากคณะแพทย์ศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2555-2556 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์สระบุรี พ.ศ. 2556-2559 แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พ.ศ. 2559-1561 แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ. 2555 แพทยศาสตร์บัณฑิต เกียรตินิยมอันดับสอง

พ.ศ. 2559 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University