

ระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

วิชัย ปุริสา¹

สมชาย ธนะสิทธิชัย²

กฤติกา บุญมาก¹

อดิสร เจษฎ์ปิยะวงศ์¹

บทคัดย่อ จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าระดับโคเลสเตอรอลสูง เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม แต่งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในมะเร็งเต้านมยังพบจำนวนน้อย ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ข้อมูลและตัวอย่างเลือดได้จากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 142 รายที่ได้รับการวินิจฉัยระหว่างปี พ.ศ. 2554-2561 ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ผลการศึกษาพบว่าระดับของ โคเลสเตอรอล HDL-C ในซีรัมต่ำ (≤ 65 mg/dL) มักพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ($P=0.037$) และในผู้ป่วยที่ไม่มีตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ($P=0.045$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ HDL-C กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ระยะของโรค ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน p53, Ki67, Her-2 และอัตราการรักษาของผู้ป่วย ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าระดับ โคเลสเตอรอล HDL ที่ต่ำ อาจเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:86-97)

คำสำคัญ: โคเลสเตอรอล HDL โคเลสเตอรอล LDL มะเร็งเต้านม การพยากรณ์โรค การรักษา

¹กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

²สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

Prognostic Effects of Cholesterol Levels in Patients with Breast Cancer

by **Wichai Purisa¹, Somchai Thanasitthichai², Krittika Boonmark¹,
Adisorn Jedpiyawongse¹**

¹Research Division, National Cancer Institute, Bangkok, ²Institute of Medical Research and Technology Assessment, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Nonthaburi

Abstract High cholesterol level has been found to be a risk factor for breast cancer. However, few studies have reported on their prognostic impact. This study aimed to determine the effect of cholesterol level on breast-cancer prognosis. Cholesterol levels were detected in 142 cases of breast cancer diagnosed at the National Cancer Institute in 2011-2018. We found that low levels of HDL cholesterol (≤ 65 mg/dL) were mainly present in breast-cancer patients with lymph-node metastasis ($P=0.037$) and negative progesterone receptor ($P=0.045$). However, this study revealed no association between HDL cholesterol level and age, stage, estrogen receptor, P53, Ki67, HER-2 and the overall survival of the patients. Our findings suggested that a low level of HDL cholesterol may correlate with a poor prognosis in breast cancer. (Thai Cancer J 2020;40:86-97)

Keywords: HDL cholesterol, LDL cholesterol, breast cancer, prognosis, survival

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงทั่วโลก โดยในปี พ.ศ. 2561 พบผู้ป่วยใหม่ราว 2 ล้านราย เสียชีวิต 6.2 แสนราย และประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้พบในประเทศกำลังพัฒนา¹ จากข้อมูลสถิติของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2558 พบอุบัติการณ์เกิดในสตรีสูงเป็นอันดับหนึ่ง โดยอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง จาก 16.3 ถึง 20.3 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี ในระหว่างปี พ.ศ. 2535-2543 และสูงขึ้นเป็น 26.4 ถึง 28.5 รายต่อประชากรหญิง 100,000 รายต่อปี ในช่วงปี พ.ศ. 2549-2552 และช่วงปี พ.ศ. 2553-2556 ตามลำดับ²

จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2555 พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงรายใหม่ 939 รายและมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างต่อเนื่อง³ สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมยังไม่แน่ชัดแม้ว่าจะมีการพบปัจจัยเสี่ยงหลายชนิดที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม เช่น การมีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน

สูง การรับประทานอาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูง การมีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง เป็นต้น⁴ ไขมันที่มากเกินไปและไม่ออกกำลังกายทำให้ระบบเมตาโบลิซึมของไขมันและไลโปโปรตีนเกิดผิดปกติไป ซึ่งความผิดปกตินี้มีส่วนทำให้เกิดโรคมะเร็งในหลายอวัยวะ⁵⁻⁷ โคเลสเตอรอลมีหน้าที่หลายอย่าง เช่น เป็นโครงสร้างเซลล์ สังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งการสังเคราะห์ฮอร์โมนอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านม^{8,9} มีรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ทางคลินิกพบว่าโคเลสเตอรอลสูง อาจเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านม^{10,11} และเพิ่มการเสียชีวิตด้วย¹² อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างโคเลสเตอรอลและการเกิดมะเร็งเต้านม^{13,14} ในทางตรงกันข้าม ยังมีรายงานพบว่าระดับโคเลสเตอรอลที่สูงมีผลในทางป้องกันมะเร็งเต้านม¹⁵

โคเลสเตอรอลที่มีอยู่ในร่างกายของคนเราส่วนมากผลิตจากตับ มีเพียงส่วนน้อยได้มาจากอาหารที่รับประทานเข้าไป โคเลสเตอรอลมักจับ

กับไลโปโปรตีนเพื่อขนส่งไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ไลโปโปรตีนแบ่งออกเป็นชนิดความหนาแน่นต่ำ (low density lipoprotein cholesterol: LDL-C) และชนิดความหนาแน่นสูง (high density lipoprotein cholesterol: HDL-C)¹⁶ โดยชนิดความหนาแน่นต่ำ (LDL-C) จะขนส่งโคเลสเตอรอลจากตับไปยังอวัยวะอื่นในร่างกาย ในขณะที่ชนิดความหนาแน่นสูง (HDL-C) มีหน้าที่นำโคเลสเตอรอลจากอวัยวะอื่น ๆ ในร่างกายเรามายังตับเพื่อให้โคเลสเตอรอลเข้าสู่กระบวนการเมตาโบลิซึมที่ตับ¹⁷⁻¹⁹

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ไลโปโปรตีนทั้งสองชนิด เป็นตัวส่งโคเลสเตอรอลไปให้เซลล์มะเร็งและก้อนมะเร็ง โดยมีกลไกผ่านตัวรับ²⁰ อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่เกี่ยวกับผลของ LDL-C และ HDL-C ที่มีต่อมะเร็งเต้านมยังขัดแย้งกันอยู่ บางรายงานพบว่าระดับ HDL-C ต่ำเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม และระดับ HDL-C สูงอาจมีผลในการป้องกันในผู้ป่วยกลุ่มวัยก่อนหมดประจำเดือน²¹⁻²³ ส่วนระดับ LDL-C ที่ระดับสูงอาจเกี่ยวข้องกับอัตราการรอดโรคต่ำ²⁴ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อดูผลของระดับ HDL-C และ LDL-C ที่มีต่อการพยากรณ์โรค ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับบริการที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ประกอบด้วย กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติและมีผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาว่า เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 142 ราย โดยมารับบริการตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ. 2554-2561 ข้อมูลลักษณะทางพยาธิคลินิกของกลุ่ม

ตัวอย่างได้แก่ อายุ ระยะโรค การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (ER) ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (PR) Her-2, p53, Ki67 ซึ่งตรวจหาโดยวิธี immunohistochemistry กั้นจากแฟ้มประวัติของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ได้ให้ความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยงานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการทบทวนวิจัย จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ในการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้ chi-square เพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของโคเลสเตอรอล, LDL-C และ HDL-C กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุของผู้ป่วยขณะวินิจฉัย ระยะของโรค การกระจายไปของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ผลการตรวจตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (ER) ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (PR), p53, HER-2, Ki67 ใช้วิธี Cox proportional hazard models ในการวิเคราะห์ผลการพยากรณ์โรคในการอยู่รอดของลักษณะทางคลินิกต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่ศึกษา และใช้วิธี Kaplan-Meier เพื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยในแต่ละระดับของโคเลสเตอรอล, LDL-C และ HDL-C กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ย 49.8 ปี จากการวิเคราะห์ระดับโคเลสเตอรอลรวม HDL-C และ LDL-C ในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน

142 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับโคเลสเตอรอลสูง (≥ 200 mg/dL) จำนวน 86 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.8 ผู้ป่วยที่มีระดับ HDL-C ต่ำ (≤ 65 mg/dL) พบ 91 ราย คิดเป็นร้อยละ 65 และพบผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 88.7 มีระดับ LDL-C สูง (>99 mg/dL) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกับระดับโคเลสเตอรอล (ตารางที่ 2) และ LDL-C (ตารางที่ 3) แต่พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ HDL-C ต่ำ (≤ 65 mg/dL) มักมีการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ($P=0.038$) และมักพบในผู้ป่วยที่มี PR เป็นลบ ($P=0.045$) (ตารางที่ 4) จากผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคทั้งแบบ univariate และ multivariate analysis (ตารางที่ 5) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอายุของผู้ป่วยขณะวินิจฉัย การลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ระยะโรค ระดับโคเลสเตอรอลรวม ระดับ HDL-C และ LDL-C กับการอยู่รอดของผู้ป่วย สำหรับการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยพบว่าระดับโคเลสเตอรอลรวม HDL-C และ LDL-C ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (รูปที่ 1)

วิจารณ์และสรุป

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบได้มากในสตรีไทยและสตรีทั่วโลก การค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่จะช่วยในการพยากรณ์โรคเพื่อเพิ่มการเฝ้าระวังจะช่วยให้อัตราการรอดชีพเพิ่มขึ้นและผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยจำนวน 142 ราย

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
<50	76 (53.5)
≥ 50	66 (46.5)
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง	
0	101 (71.1)
1	41 (28.9)
ระยะโรค	
I+II	103 (79.8)
III+IV	26 (20.5)
ER	
-	37 (32.2)
+	78 (67.8)
PR	
-	56 (48.7)
+	59 (51.3)
P53	
-	27 (19.0)
+	87 (61.3)
Ki67	
-	15 (13.3)
+	98 (86.7)
HER2	
-	128 (90.1)
+	14 (9.9)
Total cholesterol (mg/dL)	
<200	51 (37.2)
≥ 200	86 (62.8)
HDL-C (mg/dL)	
≤ 65	91 (65.0)
>65	49 (35.0)
LDL-C (mg/dL)	
≤ 99	16 (11.3)
>99	125 (88.7)

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแบ่งตามระดับโคเลสเตอรอลรวม

ลักษณะ	Total cholesterol <200 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	Total cholesterol ≥200 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	P
อายุ (ปี)			
<50	27 (37.0)	46 (63.0)	0.951
≥50	24 (37.5)	40 (62.5)	
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง			
0	38 (38.4)	61 (61.6)	0.651
1	13 (34.2)	25 (65.8)	
ระยะโรค			
I+II	36 (36.4)	63 (63.6)	0.844
III+IV	10 (38.5)	16 (61.5)	
ER			
-	13 (37.1)	22 (62.9)	0.908
+	27 (36.0)	48 (64.0)	
PR			
-	21 (38.9)	33 (61.1)	0.589
+	19 (33.9)	37 (66.1)	
P53			
-	12 (44.4)	15 (55.6)	0.336
+	28 (34.1)	54 (65.9)	
Ki67			
-	7 (53.8)	6 (46.2)	0.133
+	31 (32.6)	64 (67.4)	
HER2			
-	47 (38.2)	76 (61.8)	0.480
+	4 (28.6)	10 (71.4)	

ตารางที่ 3 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแบ่งตามระดับ LDL-C

ลักษณะ	LDL-C ≤ 99 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	LDL-C > 99 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	P
อายุ (ปี)			
<50	8 (10.7)	67 (89.3)	0.786
≥ 50	8 (12.1)	58 (87.9)	
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง			
0	13 (13.0)	87 (87.0)	0.334
1	3 (7.3)	38 (92.7)	
ระยะโรค			
I+II	12 (11.8)	90 (88.2)	0.465
III+IV	1 (3.8)	25 (96.2)	
ER			
-	4 (10.8)	33 (89.2)	0.771
+	11 (14.3)	66 (85.7)	
PR			
-	8 (14.3)	48 (85.7)	0.522
+	6 (10.3)	52 (89.7)	
P53			
-	5 (18.5)	22 (81.5)	0.317
+	9 (10.5)	77 (89.5)	
Ki67			
-	2 (14.3)	12 (85.7)	0.687
+	12 (12.2)	86 (87.8)	
HER2			
-	14 (11.0)	113 (89.0)	0.661
+	2 (14.3)	12 (85.7)	

ตารางที่ 4 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแบ่งตามระดับ HDL-C

ลักษณะ	HDL-C ≤ 65 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	HDL-C > 65 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	P
อายุ (ปี)			
<50	51 (68.0)	24 (32.0)	0.424
≥ 50	40 (61.5)	25 (38.5)	
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง			
0	59 (59.6)	40 (40.4)	0.038
1	32 (78.0)	9 (22.0)	
ระยะโรค			
I+II	66 (65.3)	35 (34.7)	0.709
III+IV	18 (69.2)	8 (30.8)	
ER			
-	24 (66.7)	12 (33.3)	0.964
+	51 (66.2)	26 (33.8)	
PR			
-	32 (58.2)	23 (41.8)	0.045
+	44 (75.9)	14 (24.1)	
P53			
-	19 (73.1)	7 (26.9)	0.450
+	56 (65.1)	30 (34.9)	
Ki67			
-	10 (71.4)	4 (28.6)	0.633
+	63 (64.9)	34 (35.1)	
HER2			
-	82 (65.1)	44 (34.9)	1.000
+.+	9 (64.3)	5 (35.7)	

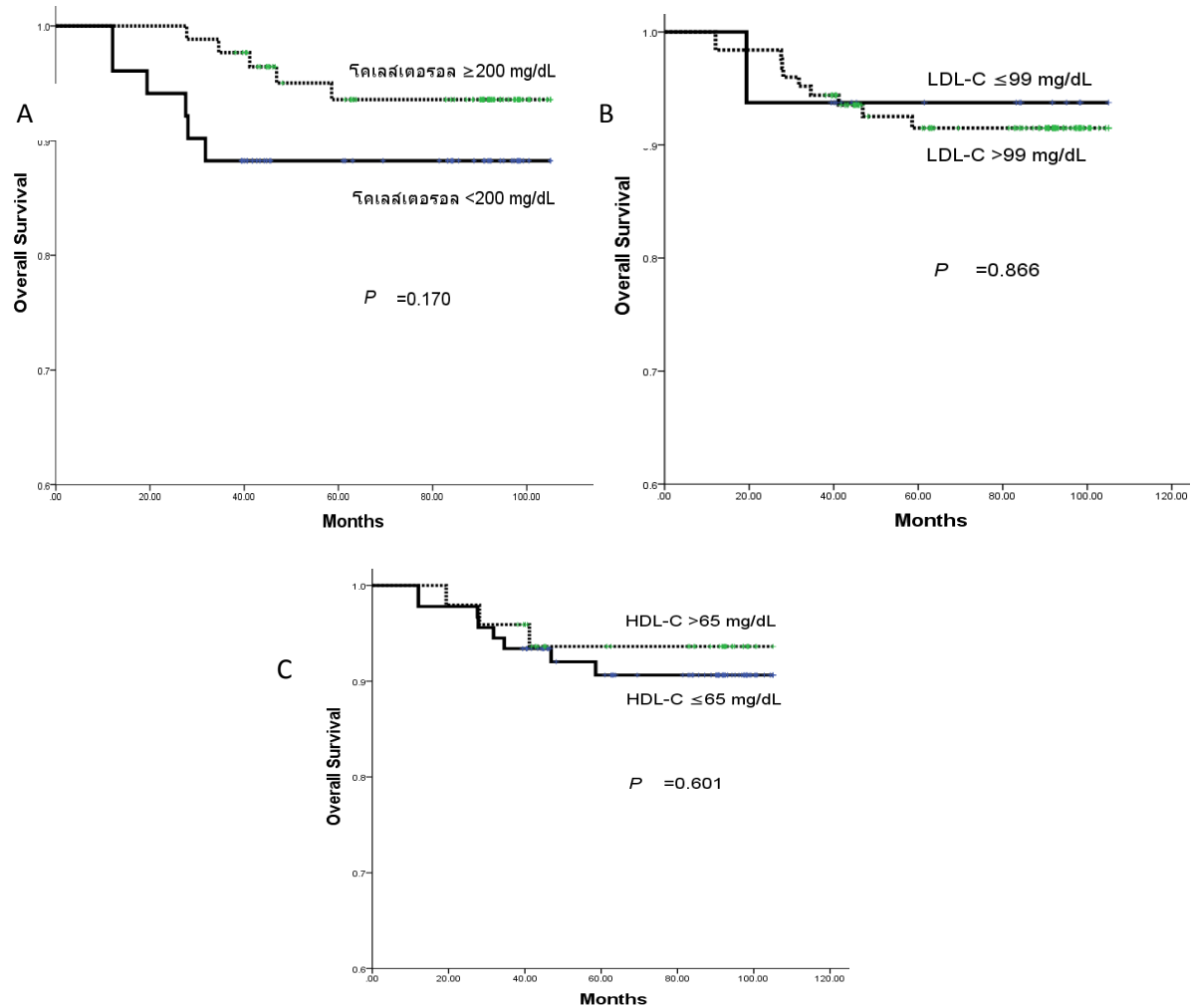
ตารางที่ 5 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (n=142)

ปัจจัย	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
อายุ (ปี)						
<50			0.031			0.037
≥50	5.394	1.165-24.978		9.119	1.139-72.979	
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง						
0			0.004			0.009
1	6.980	1.851-26.318		9.137	1.742-47.929	
ระยะโรค						
I+II			0.023			0.023
III+IV	4.208	1.218-14.542		4.496	1.231-16.418	
Total cholesterol (mg/dL)						
<200			0.182			
≥200	0.446	0.136-1.461				
HDL-C (mg/dL)						
≤65			0.603			
>65	0.703	0.187-2.651				
LDL-C(mg/dL)						
≤99			0.867			
>99	1.193	0.153-9.323				

HR = hazard ratio, CI = confidence interval

การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมต้องอาศัยการตรวจทางสรีระและทางคลินิก เช่น การตรวจเต้านมด้วยเครื่องมือแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ และส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตาม การตรวจหา tumor marker ยังไม่มีบทบาทแพร่หลาย

ในด้านการป้องกัน คัดกรอง รักษา และเฝ้าระวังโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม²⁵ ดังนั้นการตรวจหา cancer biomarker จากซีรัมหรือพลาสมายังคงเป็นสิ่งจำเป็นเพราะเป็นการดูแลทั้งทางสรีระและทางพยาธิสภาพไปพร้อมกัน²⁶



รูปที่ 1 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและระดับของโคเลสเตอรอล (A), LDL-C (B) และ HDL-C (C)

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับโคเลสเตอรอล กับผลทางพยาธิคลินิก และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่ก็มีรายงานพบระดับโคเลสเตอรอลสูงในเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการเจริญเติบโต (cancer progression)²⁷⁻²⁹ และยังมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีระดับโคเลสเตอรอลสูงมักมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น³⁰ อย่างไรก็ตามมีรายงานจำนวนมากที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างโคเลสเตอรอลกับการเกิดมะเร็งเต้านม³¹⁻³³

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับระดับ LDL-C ในการพยากรณ์โรคพบว่าระดับ LDL-C สูง มักเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม^{24,33-35} ซึ่งการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง LDL-C กับการพยากรณ์โรค อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในรายงานนี้ยังมีจำนวนน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีระดับ HDL-C สูง มักมีการพยากรณ์โรคที่ดี³⁶ อาจเนื่องจาก HDL-C มี

คุณสมบัติในการต้าน oxidation และการอักเสบ (antioxidative and anti-inflammation properties)³⁷ มีงานวิจัยจำนวนมากพบว่าระดับ HDL-C สูงเกี่ยวข้องกับการสร้าง cytokine ที่ต้านการอักเสบ เช่น interleukin 10 ซึ่งมีบทบาทในการป้องกันมะเร็งเต้านม^{38,39} ในการศึกษาพบว่าระดับ HDL-C ต่ำ มักพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง และมี PR ลบ

โดยสรุปผลจากการศึกษานี้พบว่า ระดับ HDL-C ในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งเต้านม น่าจะมีประโยชน์ช่วยในการพยากรณ์โรค อย่างไรก็ตาม ควรจะเพิ่มจำนวนตัวอย่างที่ใช้ศึกษาให้มากขึ้น เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่แม่นยำก่อนที่จะนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิกในผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>. Accessed Jul 10, 2020.
2. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrajang S, et al. Cancer in Thailand: Vol.VIII,2010-2012. Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Cancer%20in%20Thailand8.pdf. Accessed July 10, 2020.
3. Chaiwerawattana A, Loawahutanon P SP. Hospital-based cancer registry annual report 2012. Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Hospital-Based%20NCI%202012%20Total.pdf. Accessed July 10, 2020.
4. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk where do we stand in 2005?. *J Cell Mol Med* 2005;9:208-21.
5. Fiorenza AM, Branchi A, Sommariva D. Serum lipo- protein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int J Clin Lab Res* 2000; 30:141-5.
6. Jiang J, Nilsson-Ehle P, Xu N. Influence of liver cancer on lipid and lipoprotein metabolism. *Lipids Health Dis* 2006;5:1-7.
7. Kökçüoğlu E, Karaarslan I, Karaarslan HM, Baloglu H. Alterations of serum lipids and lipoproteins in breast cancer. *Cancer Lett* 1994;82:175-8.
8. Danilo C, Frank PG. Cholesterol and breast cancer development. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:677-82.
9. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies. *Adv Exp Med Biol* 2008;630:148-65.
10. Kitahara CM, De González AB, Freedman ND, Huxley R, Mok Y, Jee SH, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol* 2011;29:1592-8.
11. Kaye JA, Meier CR, Walker AM, Jick H. Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1436-9.
12. Emaus A, Veierød MB, Tretli S, Finstad SE, Selmer R, Furberg A-S, et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:651-60.
13. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs,

- and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med*. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.19.2264>. Accessed July 10, 2020.
14. Vatten LJ, Foss OP. Total serum cholesterol and triglycerides and risk of breast cancer: a prospective study of 24, 329 Norwegian women. *Cancer Res* 1990;50: 2341-6.
 15. Strohmaier S, Edlinger M, Manjer J, Stocks T, Bjørge T, Borena W, et al. Total serum cholesterol and cancer incidence in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *PLoS One* 2013;8:e54242.
 16. Li X, Liu ZL, Wu YT, Wu H, Dai W, Arshad B, et al. Status of lipid and lipoprotein in female breast cancer patients at initial diagnosis and during chemotherapy. *Lipids Health Dis* 2018; 17:1-6.
 17. His M, Dartois L, Fagherazzi G, Boutten A, DupréT, Mesrine S, et al. Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the E3N prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2017;28:77-88.
 18. Løfterød T, Mortensen ES, Nalwoga H, Wilsgaard T, Frydenberg H, Risberg T, et al. Impact of pre-diagnostic triglycerides and HDL-cholesterol on breast cancer recurrence and survival by breast cancer subtypes. *BMC Cancer* 2018;18:1-11.
 19. Samadi S, Ghayour-Mobarhan M, Moham-madpour A, Farjami Z, Tabadkani M, Hosseini M, et al. High-density lipoprotein functionality and breast cancer: A potential therapeutic target. *J Cell Biochem* 2019;120:5756-65.
 20. Cruz PMR, Mo H, McConathy WJ, Sabnis N, Lako AG. The role of cholesterol metabolism and cholesterol transport in carcinogenesis A review of scientific findings, relevant to future cancer therapeutics. *Front Pharmacol* 2013;4:1-7.
 21. Furberg A-S, Veierød MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1152-60.
 22. Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Mink PJ, Alberg AJ, Shahar E, Folsom AR. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study. *Ann Epidemiol* 2008;18:671-7.
 23. Kim Y, Park SK, Han W, Kim DH, Hong YC, Ha EH, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in Korea. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:508-15.
 24. Rodrigues dos Santos C, Fonseca I, Dias S, de Almeida JCM. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression. *BMC Cancer* 2014;14:1-10.
 25. Harris L, Fritsche H, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 5287-312.
 26. Hanash SM, Pitteri SJ, Faca VM, Mining the plasma proteome for cancer biomarkers. *Nature* 2008;452:571-9.
 27. Murai T. Cholesterol lowering: role in cancer prevention and treatment. *Biol Chem* 2015;396:1-11.
 28. Alikhani N, Ferguson RD, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Scheinman EJ, Yakar S, et al. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model. *Oncogene* 2013;32:961-7.

29. Kim EJ, Choi MR, Park H, Kim M, Hong JE, Lee JY, et al. Dietary fat increases solid tumor growth and metastasis of 4 T1 murine mammary carcinoma cells and mortality in obesity-resistant BALB/c mice. *Breast Cancer Res* 2011;13:R78.
30. Emaus A, Veierod MB, Tretli S, Finstad SE, Selmer R, Furberg AS, et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010, 121:651-60.
31. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S: Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. *Int J Cancer* 2009;125:2679-86.
32. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 2005;165:2264-71.
33. Ha M, Sung J, Song YM. Serum total Cholesterol and the risk of breast cancer in postmenopausal Korean women. *Cancer causes control* 2009;20:1055-60.
34. Hasija K, Bagga HK. Alterations of serum cholesterol and serum lipoprotein in cancer of women. *Indian J Clin Biochem* 2005;20:61-6.
35. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504-13.
36. Li X, Tang H, Wang J, Xie X, Liu P, Kong Y, et al. The effect of preoperative serum triglycerides and high-density lipoprotein-cholesterol levels on the prognosis of breast cancer. *Breast* 2017;32:1-6.
37. Ray G, Husain SA. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clin Biochem* 2001;34:71-6.
38. Esteve E, Ricart W, Fernandez-real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr* 2005; 24:16-31.
39. Langsenlehner U, Krippel P, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Koppel H, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:113-5.