

การใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ที่และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ก่อนได้รับ การรักษาเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

สุชานุช อ่อนดี^{1*}

กฤติกา บุญมาก¹

ปิยาภรณ์ บัวกลาง²

อดิสร เจษฎาปิยะวงศ์¹

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของโรคมะเร็งในเพศหญิงทั่วโลก นิวโทรฟิลเป็นหนึ่งในเซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบที่มีความสัมพันธ์และเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคมะเร็ง ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ผลการใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างปี พ.ศ. 2540-2560 จำนวน 434 ราย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 50.76 ปี (SD=10.76) มีค่าของอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์อยู่ระหว่าง 0.61-15.61 (ค่าเฉลี่ย 2.49 ± 1.77) และ 3.48-99.18 (ค่าเฉลี่ย 11.51 ± 8.12) ตามลำดับ จากการวิเคราะห์ด้วยการควบคุมตัวแปรต่าง ๆ พบว่า อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ที่ระดับสูง (≥ 2) และอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ที่ระดับสูง (≥ 9.4) ไม่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ผลตรวจ PR ลบ และ HER-2 บวก เสี่ยงต่อการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับกลุ่มอ้างอิง โดยมีค่า HR=6.6, 3.2 และ 3.4 ($P=0.001$, 0.007 และ 0.023) ตามลำดับ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอื่นรวมทั้งอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์และเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ที่ไม่ช่วยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;40:142-153)

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม การพยากรณ์โรค อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ อัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์

¹กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ, ²กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
วันที่รับบทความ 12/11/2563, วันที่แก้ไข 2/12/2563, วันที่ตอบรับบทความ 9/12/2563

Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Factors in Pretreatment Breast-cancer Patients

by Suchanuch Ondee^{1*}, Krittika Boonmak¹, Piyaporn Buaklang²,
Adisorn Jedpiyawongse¹

¹Research Division, ²Department of Clinical Pathology and Medical
Technology, National Cancer Institute

Abstract Breast cancer is the most frequently diagnosed and leading cause of cancer deaths among females worldwide. Neutrophils are one of the immune cells involved in the inflammatory process related to the cause of cancer. The aim of the present study was to utilize the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic factors in breast cancer patients. The medical records of 434 breast cancer patients diagnosed at the National Cancer Institute between 1997 and 2017 were reviewed. The results showed that the mean age of the patients was 50.76 years (SD=10.76). The NLR and PLR were 0.61–15.61 (mean 2.49 ± 1.77) and 3.48–99.18 (mean 11.51 ± 8.12), respectively. The findings from multivariate analysis revealed that high NLR (≥ 2) and high PLR (≥ 9.4) were not related to the overall survival of breast-cancer patients. In addition, we found that patients with lymph-node metastasis, negative PR and positive HER-2 had significantly poorer survival rates than the reference group (hazard ratio=6.6, 3.2 and 3.4; $P=0.001$, 0.007 and 0.023 , respectively); no association was found between the other prognostic factors and survival. This study suggests that NLR and PLR were not prognostic factors for breast-cancer patients. (*Thai Cancer J* 2020;40:142-153)

Keywords: breast cancer, prognosis, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio

บทนำ

มะเร็งเป็นโรคที่มีสาเหตุการตายเป็นอันดับต้น ๆ ของประชากรทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2561 มีรายงานพบผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 18.1 ล้านราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งสูงถึง 9.6 ล้านราย¹ มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่ง และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของโรคมะเร็งในเพศหญิงจากข้อมูลทางสถิติการเกิดโรคมะเร็งในประเทศไทย พบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีสูงเป็นอันดับหนึ่งของโรคมะเร็งทุกชนิด โดยในปี พ.ศ. 2553-2555 พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมจำนวน 31.4 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี² และจากข้อมูลทางสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในปี พ.ศ. 2560 พบว่าใน

ผู้ป่วยมะเร็งเพศหญิงรายใหม่ทั้งหมด มีผู้ป่วยหญิงรายใหม่ที่เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 780 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.73 ของผู้ป่วยมะเร็งเพศหญิงรายใหม่ทั้งหมด³

การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าภาวะการอักเสบมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็ง การตอบสนองต่อการอักเสบ (inflammatory response) เป็นจุดเริ่มต้นและเป็นกลไกสำคัญช่วยให้เซลล์มะเร็งพัฒนา ลูกหลาน และแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ได้⁴⁻⁶ การพัฒนาและเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งมีผลมาจากภาวะการตอบสนองต่อการอักเสบของสถานะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง (tumor micro-environment) สถานะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งเป็นระบบที่ซับซ้อน ประกอบด้วยเซลล์ชนิดต่าง ๆ

และองค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ ในส่วนขององค์ประกอบที่เป็นเซลล์ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก ได้แก่ เซลล์ภูมิคุ้มกัน (immune cells) เช่น นิวโทรฟิล (neutrophil) เบโซฟิล (basophil) อีโอซิโนฟิล (eosinophil) และ ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) เป็นต้น ส่วนอีกกลุ่มหนึ่ง ได้แก่ เซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) เป็นต้น^{7,8} ในการตอบสนองต่อการอักเสบ หากร่างกายเกิดการอักเสบ (inflammation) จะมีผลทำให้ในระบบไหลเวียนโลหิตมีจำนวนของนิวโทรฟิล (neutrophil) เพิ่มขึ้น ในขณะที่ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) มีจำนวนลดลง⁹ มีผลทำให้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้นกว่าปกติ ปริมาณของเม็ดเลือดขาวในระบบไหลเวียนโลหิตที่มากขึ้นหรือลดลงกว่าค่าปกติ สามารถบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติของร่างกายได้ ดังนั้นจึงอาจสามารถนำค่าอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ที่เพิ่มขึ้นนี้มาใช้เป็นตัวบ่งชี้ (marker) การเกิดโรคมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับการอักเสบ และอาจใช้ช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งได้¹⁰

ปัจจุบันมีการนำอัตราส่วนของจำนวนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (neutrophil to lymphocyte ratio; NLR) มาใช้เพื่อบ่งชี้พยาธิสภาพและการดำเนินโรคของผู้ป่วยหลายโรค รวมทั้งโรคมะเร็ง การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการนำอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ มาเป็นดัชนีชี้วัดการพยากรณ์โรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก^{11,12} มะเร็งช่องปาก¹³ มะเร็งรังไข่¹⁴ และมะเร็งเต้านม^{10,15-17} เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (platelet to lymphocyte ratio;

PLR) เพื่อช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย^{18,19} อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวไทยยังมีน้อยมาก ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการใช้อัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ และอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมก่อนที่จะได้รับการรักษา

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540-2560 จำนวนตัวอย่างทั้งหมด 434 ราย เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าศึกษา คือ เป็นผู้ป่วยสัญชาติไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม และยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี และ/หรือเคมีบำบัด มีผลการตรวจเลือด (complete blood count; CBC) ก่อนเริ่มการรักษา สำหรับเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออก คือ เป็นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบเม็ดเลือดหรือภูมิคุ้มกัน มีการใช้สเตียรอยด์และมีประวัติเป็นโรคมะเร็งชนิดอื่นหรือเป็นโรคมะเร็งชนิดอื่นร่วมกับมะเร็งเต้านม การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการทบทวนวิจัยจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย รวมทั้งผลการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ได้แก่ อายุ สถานะประจำเดือน ผลจุลพยาธิวิทยา ขนาดก้อนมะเร็ง การกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen

receptor; ER) ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor; PR) P53, HER-2, Ki-67 และผลการตรวจเลือด (complete blood count; CBC) ตลอดจนติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่องจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มาได้รับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ.2540-2560 แล้วคำนวณค่าอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) และอัตราส่วนเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (PLR) โดยการนำจำนวนนิวโทรฟิลหารด้วยจำนวนลิมโฟไซต์ และจำนวนเกล็ดเลือดหารด้วยจำนวนลิมโฟไซต์ ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ สถิติพรรณนา (descriptive statistics) ใช้เพื่อหาค่าเฉลี่ย ร้อยละ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์หาจุดตัด (cut off) ของ NLR และ PLR ที่เหมาะสมด้วยการหาพื้นที่ใต้โค้งโดยใช้ receiver operating characteristic (ROC) curve ใช้ Kaplan-Meier และ log rank test เพื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival) และใช้ Cox proportion hazard models เพื่อวิเคราะห์ผลการพยากรณ์โรคในการรอดชีพของตัวแปรต่าง ๆ ได้แก่ NLR, PLR, อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง การลุกลามของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง ER, PR, P53, HER-2 และ Ki-67 และใช้ค่า P ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาทั้งหมดจำนวน 434 ราย มีอายุเฉลี่ยขณะวินิจฉัย 50.76 ปี (SD=10.76) ส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี จำนวน 350 ราย (ร้อยละ 80.6) อยู่ในวัยหมดประจำเดือน จำนวน 192 ราย (ร้อยละ 44.2) มีลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อเป็น invasive ductal

carcinoma (IDC) จำนวน 377 ราย (ร้อยละ 86.9) มีขนาดของก้อนมะเร็งอยู่ระหว่าง 2.1-5.0 เซนติเมตร จำนวน 239 ราย (ร้อยละ 55.1) และมีขนาด ≤ 2 เซนติเมตร จำนวน 129 ราย (ร้อยละ 29.7) มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง จำนวน 207 ราย (ร้อยละ 47.7) ผลทาง immunohistochemistry (IHC) ได้แก่ estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), P53, HER-2 และ Ki-67 ให้ผลบวก จำนวน 286 (ร้อยละ 65.9), 243 (ร้อยละ 56.0), 179 (ร้อยละ 41.2), 124 (ร้อยละ 28.6) และ 137 ราย (ร้อยละ 31.6) ตามลำดับ ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
< 60	350 (80.6)
≥ 60	84 (19.4)
สถานะประจำเดือน	
Premenopausal	149 (34.3)
Postmenopausal	192 (44.2)
Unknown	93 (21.4)
ผลจุลพยาธิวิทยา	
Invasive ductal carcinoma (IDC)	377 (86.9)
Invasive lobular carcinoma (ILC)	7 (1.6)
Mixed (IDC or ILC) with other	16 (3.7)
Other	34 (7.8)
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)	
≤ 2.0	129 (29.7)
2.1-5.0	239 (55.1)
> 5.0	66 (15.2)
การลุกลามของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง	
Positive	207 (47.7)
Negative	196 (45.2)
Unknown	31 (7.1)

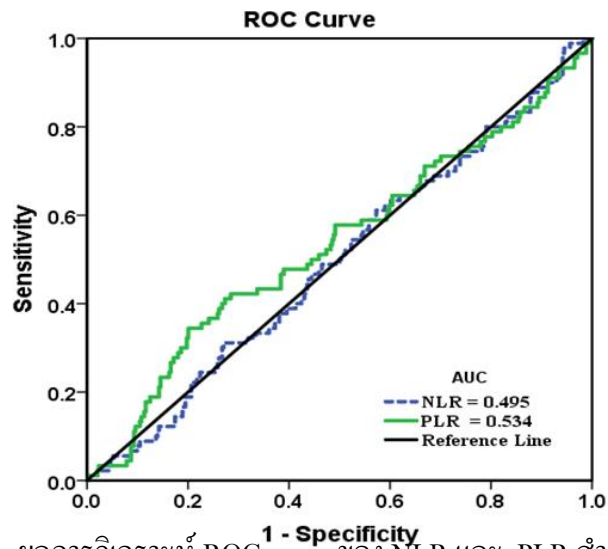
ตารางที่ 1 ลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
ER	
Positive	286 (65.9)
Negative	131 (30.2)
Unknown	17 (3.9)
PR	
Positive	243 (56.0)
Negative	174 (40.1)
Unknown	17 (3.9)
P53	
Positive	179 (41.2)
Negative	45 (10.4)
Unknown	210 (48.4)
HER-2	
Equivocal	10 (2.3)
Positive	124 (28.6)
Negative	270 (62.2)
Unknown	30 (6.9)
Ki-67	
Positive	137 (31.6)
Negative	24 (5.5)
Unknown	273 (62.9)
End Stage	
Death	90 (20.7)
Alive	344 (79.3)

ผลจากการวิเคราะห์ ROC curve เพื่อหาค่าจุดตัด (cut off) ของ NLR และ PLR ในการจำแนกการเกิด event (การเสียชีวิต) พบว่า NLR และ PLR มีพื้นที่ใต้โค้ง (area under the curve) เท่ากับ 0.495 (95%CI=0.428-0.561, $P=0.875$) และ 0.534 (95%CI=0.463-0.604, $P=0.323$)

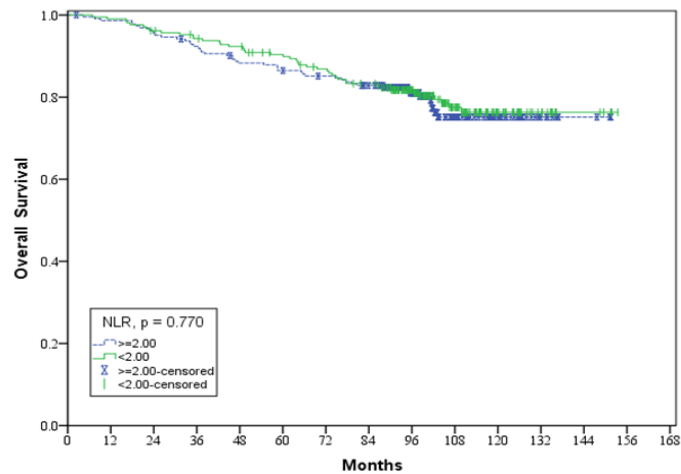
ตามลำดับ (รูปที่ 1) เมื่อพิจารณาเลือกจุดตัดที่เหมาะสมที่สุดในการศึกษานี้พบว่า NLR จะใช้จุดตัดที่ 2.0 (< 2.0 คะแนน คือ low และ ≥ 2.0 คะแนน คือ high) ได้ค่าความไว (sensitivity) และค่าความจำเพาะ (specificity) เท่ากันคือ ร้อยละ 50 โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $NLR \geq 2$ มีจำนวน 224 ราย (ร้อยละ 51.6) และกลุ่มที่มีค่า $NLR < 2$ มีจำนวน 210 ราย (ร้อยละ 48.4) สำหรับ PLR จุดตัดที่ดีที่สุดคือ 9.4 (< 9.4 คะแนน คือ low และ ≥ 9.4 คะแนน คือ high) ได้ค่าความไวร้อยละ 57.8 และความจำเพาะ ร้อยละ 50.9 ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $PLR \geq 9.4$ มีจำนวน 222 ราย (ร้อยละ 51.2) และกลุ่มที่มีค่า $PLR < 9.4$ มีจำนวน 212 ราย (ร้อยละ 48.8)

จากการวิเคราะห์การรอดชีพ (overall survival) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $NLR \geq 2$ มีอัตราการรอดชีพไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีค่า $NLR < 2$ ($P=0.770$) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $NLR \geq 2$ มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี และ 10 ปี เป็นร้อยละ 86.5 และ 75.1 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่มีค่า $NLR < 2$ มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี และ 10 ปี เป็นร้อยละ 89.9 และ 76.3 ตามลำดับ (รูปที่ 2) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $PLR \geq 9.4$ พบอัตราการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มีค่า $PLR < 9.4$ เล็กน้อย ($P=0.172$) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า $PLR \geq 9.4$ มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี และ 10 ปี เป็นร้อยละ 86.9 และ 71.8 ตามลำดับ และกลุ่มที่มีค่า $PLR < 9.4$ มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี และ 10 ปี เป็นร้อยละ 89.4 และ 79.8 ตามลำดับ (รูปที่ 3)

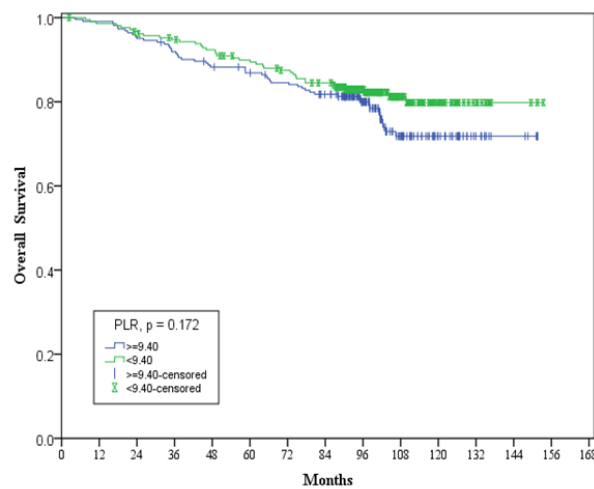


รูปที่ 1 ผลการวิเคราะห์ ROC curve ของ NLR และ PLR สำหรับการรอดชีพ

ROC = receiver operating characteristic curve, AUC = area under curve



รูปที่ 2 เส้นโค้งการรอดชีพจำแนกตามอัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR)



รูปที่ 3 เส้นโค้งการรอดชีพจำแนกตามอัตราส่วนของเกล็ดเลือดต่อลิมโฟไซต์ (PLR)

ผลจากการวิเคราะห์ตัวแปรทีละตัวแปร (univariate analysis) พบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ได้แก่ อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และ ค่า Ki-67 เมื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยควบคุมตัวแปร ได้แก่ NLR, PLR อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ค่า ER, PR, P53, HER-2 และ Ki-67 พบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ได้แก่ การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง PR และ HER-2 โดยกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 6.6 เท่า ($HR=6.6, P=0.001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง กลุ่มที่มีผล PR เป็นลบ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 3.2 เท่า ($HR=3.2, P=0.007$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีผล PR เป็นบวก และในกลุ่มที่มีผล HER-2 เป็นบวก มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 3.4 เท่า ($HR=3.4, P=0.023$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีผล HER-2 เป็นลบ ดังนั้นตัวแปรการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง PR เป็นผลลบ และ HER-2 เป็นผลบวก เป็นตัวแปรอิสระที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอื่น ๆ ได้แก่ NLR, PLR, อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง, ER, P53 และ Ki-67 กับการรอดชีพของผู้ป่วย ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

วิจารณ์และสรุป

จากการวิเคราะห์ ROC curve เพื่อหาค่าจุดตัด (cut off) ของ NLR และ PLR โดยใช้จุดตัดที่ ≥ 2.0 และ ≥ 9.4 คะแนน เป็นระดับสูง ตามลำดับ

เมื่อนำไปวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการรอดชีพ พบว่า NLR และ PLR ไม่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพ ดังนั้น NLR และ PLR อาจจะยังไม่มีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้ในการพยากรณ์สำหรับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่อาจจะนำไปใช้ในการพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำหรือระยะปลอดโรคของผู้ป่วยได้ ดังเช่นในการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Areerattanavet K และคณะ¹⁰ ได้ทำการศึกษาการประเมินหาสัดส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ก่อนการรักษาเพื่อนำมาใช้ในการทำนายระยะปลอดโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา พบว่า NLR ที่จุดตัด ≥ 4 เป็นตัวทำนายที่เป็นอิสระสำหรับการกลับเป็นซ้ำในช่วงต้นของการติดตามผลในระยะสั้น แต่เนื่องจากในการศึกษานี้ NLR มีค่าเฉลี่ย 2.49 จึงไม่สามารถใช้ค่าจุดตัด ≥ 4 คะแนน เป็นระดับสูงได้ หรือเมื่อทำการแยกกลุ่มระหว่าง $NLR \geq 4$ และ $NLR < 4$ จะมีผู้ป่วยจำนวน 51 (11.8%) ราย และ 383 (88.2%) ราย ตามลำดับ (ไม่ได้แสดงข้อมูล) จะเห็นว่าจำนวนผู้ป่วยของทั้ง 2 กลุ่ม มีความแตกต่างกัน อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ NLR ไม่มีผลต่อการทำนายการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ดังนั้นในการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตควรต้องเพิ่มจำนวนตัวอย่างศึกษาในกลุ่มที่มี $NLR \geq 4$ แต่อย่างไรก็ตามการใช้จุดตัดที่ $NLR \geq 4$ เป็นระดับสูง ยังไม่สามารถบ่งชี้ได้อย่างชัดเจนว่าจะเป็นจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการทำนายการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ เนื่องจากในรายงานการศึกษาของ Areerattanavet K และคณะ¹⁰ ทำการศึกษาเฉพาะ NLR สำหรับการทำนายระยะปลอดโรค (disease free survival) เท่านั้น ไม่ได้ศึกษาการทำนายการรอดชีพ (overall survival)

ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จึงไม่สามารถนำมา อนาคต ถ้าจะทำการศึกษาเพื่อทำนายระยะปลอด
เปรียบเทียบกันได้ ดังนั้นการวิจัยเพิ่มเติมใน โรค ควรมีการเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องให้ครบถ้วน
ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างการรอดชีพและปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ปัจจัย	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	P	Adjust HR (95%CI)	P
NLR $\geq$ 2	1.06 (0.703–1.609)	0.770	0.97 (0.444–2.097)	0.928
PLR $\geq$ 9.4	1.33 (0.880–2.031)	0.174	1.27 (0.802–2.004)	0.309
อายุ (ปี)				
< 60	Reference		Reference	
$\geq$ 60	1.85 (1.175–2.925)	0.008	1.50 (0.666–3.385)	0.326
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)				
$\leq$ 2.0	Reference		Reference	
2.1 – 5.0	1.56 (0.922–2.629)	0.098	2.13 (0.626–7.250)	0.226
>5.0	1.95 (1.022–3.711)	0.043	2.20 (0.472–10.220)	0.316
การลุกลามของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง				
Negative	Reference		Reference	
Positive	3.28 (1.954–5.498)	<0.001	6.56 (2.247–19.171)	0.001
ER				
Positive	Reference		Reference	
Negative	1.03 (0.654–1.626)	0.896	0.96 (0.412–2.256)	0.932
PR				
Positive	Reference		Reference	
Negative	1.11 (0.725–1.702)	0.631	3.17 (1.369–7.340)	0.007
P53				
Negative	Reference		Reference	
Positive	1.46 (0.654–3.260)	0.355	2.96 (0.700–12.546)	0.140
HER-2				
Negative	Reference		Reference	
Positive	1.28 (0.819–2.012)	0.277	3.41 (1.187–9.817)	0.023
Equivocal	1.31 (0.319–5.396)	0.707	5.08 (0.533–48.316)	0.158
Ki-67				
Positive	Reference		Reference	
Negative	2.40 (1.131–5.082)	0.023	1.69 (0.730–3.888)	0.222

HR = hazard ratio, ตัวแปรควบคุม ได้แก่ อายุ, ขนาดก้อนมะเร็ง, ER, Ki-67 และการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง

จากการวิเคราะห์การรอดชีพ พบว่ากลุ่มที่มี $NLR \geq 2.0$ มีแนวโน้มที่จะมีการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มี $NLR < 2.0$ ($P=0.770$) และกลุ่มที่มี $PLR \geq 9.4$ มีการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มี $PLR < 9.4$ ($P=0.172$) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผลการวิเคราะห์ในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า NLR และ PLR ไม่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Azab B และคณะ²⁰ ที่ทำการศึกษาในลักษณะที่คล้ายคลึงกับการศึกษาครั้งนี้ ที่ใช้อัตราส่วน NLR ในการทำนายอัตราการเสียชีวิตในระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยมีการจัดกลุ่มของ NLR ออกเป็น 4 กลุ่ม คือ $NLR < 1.80$, $1.80 \leq NLR < 2.45$, $2.45 \leq NLR < 3.33$ และ $NLR \geq 3.33$ และวิเคราะห์หาอัตราการรอดชีพ พบว่า ในกลุ่มที่มี $NLR \geq 3.33$ มีอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุดหรือมีการรอดชีพต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับอีก 3 กลุ่มซึ่งมี NLR ต่ำกว่า และในการศึกษาของ Dirican A และคณะ¹⁷ ได้แบ่งกลุ่มของ NLR ออกเป็น $NLR \geq 4$ และ $NLR < 4$ พบว่า กลุ่มที่มี $NLR \geq 4$ มีการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มี $NLR < 4$ ($P < 0.001$) ซึ่งในการศึกษานี้ได้แยกกลุ่มของ NLR ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ $NLR \geq 2$ และ $NLR < 2$ จะเห็นว่าเกณฑ์ที่ใช้แยกกลุ่มมีความแตกต่างกัน เนื่องจากเหตุผลที่ได้กล่าวมาแล้วก่อนหน้านี้ ทำให้การวิเคราะห์ไม่เห็นความแตกต่างกัน

ในการศึกษานี้พบว่าค่า NLR และ PLR เป็นตัวแปรที่ยังไม่สามารถนำมาช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ แต่ในการศึกษาของ Dirican A และคณะ¹⁷ ที่ทำการศึกษาเฉพาะ NLR พบว่าในกลุ่มที่มี $NLR \geq 4$ เป็นตัวแปรอิสระใน

การทำนายการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยกลุ่มที่มี $NLR \geq 4$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 1.91 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $NLR < 4$ ($HR=1.91$, $95\%CI=1.31-2.79$, $P=0.001$) ในการศึกษาของ Forget P และคณะ²¹ พบว่ากลุ่มที่มี $NLR > 3.3$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 2.35 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $NLR \leq 3.3$ ($HR=2.35$, $95\% CI=1.02-5.43$, $P=0.046$) และในการศึกษาของ Azab B และคณะ²⁰ ที่มีการจัดกลุ่มออกเป็น 4 กลุ่มดังที่กล่าวมาแล้วก่อนหน้านี้แล้ว เมื่อวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร พบว่า เฉพาะกลุ่มที่มี $NLR \geq 3.33$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงที่สุด เป็น 4.09 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ๆ ที่มีค่า NLR ต่ำกว่า ($HR=4.09$, $95\% CI=1.69-9.90$, $P=0.0018$)

ในการศึกษาของ Huszno J และ Kolosza Z¹⁸ ได้ทำการศึกษาเพื่อหาค่าการพยากรณ์โรคของ NLR , PLR และ MLR (monocyte to lymphocyte ratio) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จากการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร พบว่า NLR และ PLR เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่มีนัยสำคัญในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER เป็นลบ พบว่ากลุ่มที่มี $NLR > 2.65$ และ $PLR > 190.9$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 2.40 และ 2.51 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $NLR \leq 2.65$ และ $PLR \leq 190.9$ ตามลำดับ ($HR=2.40$, $95\%CI=1.20-4.80$, $P=0.013$ และ $HR=2.51$, $95\%CI=1.23-5.14$, $P=0.012$ ตามลำดับ) และในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER เป็นลบร่วมกับการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง พบว่า กลุ่มที่มี $NLR > 2.65$ และ $PLR > 190.9$ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี $NLR \leq 2.65$ และ $PLR \leq 190.9$ เป็น 5.47 และ 4.82 เท่า

ตามลำดับ ($HR=5.47$, $95\%CI=2.46-12.15$, $P=0.0001$ และ $HR=4.82$, $95\%CI=2.15-10.78$, $P=0.0001$ ตามลำดับ) จากรายงานการศึกษาดังกล่าวเห็นได้ว่า ค่า PLR มีความแตกต่างจากการศึกษานี้ อย่างชัดเจน จึงควรมีการศึกษาหาสาเหตุต่อไป

นอกจากนี้ในการศึกษาของ Kim HY และคณะ¹⁹ ยังทำการศึกษาเพื่อนำ NLR และ PLR มาช่วยในการทำนายการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (neoadjuvant chemotherapy: NAC) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย โดยกลุ่มที่มีทั้ง $NLR \leq 2.21$ และ $PLR \leq 143.36$ ถูกจัดให้เป็นกลุ่มที่มีอัตราส่วนต่ำ (low-ratio group) และกลุ่มที่มี $NLR > 2.21$ และ $PLR > 143.36$ จัดเป็นกลุ่มที่มีอัตราส่วนสูง (high-ratio group) ผลการศึกษา พบว่า กลุ่มที่มี low-ratio มีการตอบสนองต่อการได้รับยาเคมีบำบัด NAC ดีกว่ากลุ่มที่มี high-ratio และยังพบว่าในกลุ่ม low-ratio มีอัตราการปลอดโรค (progression free survival) มากกว่ากลุ่มที่มี high-ratio ($P=0.049$) และมีแนวโน้มที่กลุ่ม low-ratio จะมีการรอดชีพและระยะปลอดโรคดีกว่ากลุ่มที่มี high-ratio แต่ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.078$ และ $P=0.054$ ตามลำดับ)

ผลการศึกษาครั้งนี้สรุปว่า ปัจจัยการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ผลตรวจ PR และ HER-2 เป็นตัวแปรอิสระที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสำหรับการรอดชีพ ส่วนค่า NLR และ PLR เป็นตัวแปรที่ยังไม่สามารถนำมาช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ อย่างไรก็ตาม จำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นความสัมพันธ์ของอัตราส่วน NLR และ PLR ต่อระยะปลอดโรค

(disease free survival) หรือการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมต่อไป

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 2018;68:394-424.
2. Imsamran W, Pattatang A, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, Wongsena M, et al. Cancer in Thailand: Vol.IX, 2013-2015. Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/In%20Cancer%20in%20Thailand%20IX%20OK.pdf. Accessed October 30, 2020.
3. National Cancer Institute. Hospital based cancer registry 2017. Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/HOSPITALBASED%202016%20Revise%204%20Final.pdf. Accessed October 30, 2020.
4. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2014;106. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>. Accessed September 30, 2020.
5. สาลักษณ์ แท่นแก้ว, โสพิศ วงศ์คำ. การประยุกต์ใช้ค่าอัตราส่วนของนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ในเลือดเพื่อการพยากรณ์โรค. ศรีนครินทร์เวชสาร 2559;31:332-8.
6. Lorente D, Mateo J, Templeton A J, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R, Bahl A, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is

- associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol* 2015;26:750-5.
7. DeNardo DG, Coussens LM. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response : crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2007;9:212. Available from <https://breast-cancer-research.com/content/9/4/212>. Accessed November 2, 2020
 8. มาลินี ธานี, พวงรัตน์ ขวามิซย์, วชิรินทร์ ลอยลม. องค์ประกอบและบทบาทของสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2555;27:424-32.
 9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
 10. Areerattanavet K, Kaewkangsadan V, Asanprakit W, Satthaporn S, Vassanasiri W. Evaluation of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in prediction of disease free survival (DFS) in patients with operable breast cancers. *RTA Med J* 2017;70:119-26.
 11. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to- lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014;134:2403-13.
 12. Dimitriou N, Felekouras E, Karavokyros I, Alexandrou A, Pikoulis E, Griniatsos J. Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2018;18:1202. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5042-x>. Accessed November 5, 2020
 13. Bobdey S, Ganesh B, Mishra P, Jain A. Role of monocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in survival of oral cancer patients. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017; 21: 21-7.
 14. Chen G, Zhu L, Yang Y, Long Y, Li X, Wang Y. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer A meta-analysis *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1-8.
 15. Ding N, Huang J, Li N, Yuan J, Wang S, Xiao Z. Roles of neutrophil/lymphocyte ratio in prognosis and in differentiation of potential beneficiaries in HER2-positive breast cancer with trastuzumab therapy. *BMC Cancer* 2020;20:235. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06750-3> Accessed November 5, 2020
 16. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio* 2015;5:502-7.
 17. Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Varol U, et al. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer?. *Int J Clin Oncol* 2015;20:70-81.
 18. Huszno J, Kolosza Z. Prognostic value of the neutrophil- lymphocyte, platelet- lymphocyte and monocyte- lymphocyte ratio in breast cancer patients. *Oncol Lett* 2019;18:6275-83.

19. Kim HY, Kim TH, Yoon HK, Lee A. The role of neutrophil-lymphocyteratio and platelet-lymphocyteratio in predicting neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *J Breast Cancer* 2019;22:425-38.
20. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:217–24.
21. Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, De Kock M. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. *Br J Anaesth* 2014;113(SUPPL. 1):i82–7.