

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 41 ฉบับที่ 2
พฤษภาคม - สิงหาคม 2564

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

Oncologic and Functional Outcome of
Frontolateral Hemilaryngectomy in
Trang Hospital

การแสดงออกของยีน Metastasis suppressor1
ต่อความสัมพันธ์ของข้อมูลทางคลินิกและ
การรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

การศึกษาผลของการใช้แนวทางการป้องกัน
ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด โรงพยาบาล
มะเร็งลพบุรี

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

Primary Cerebellar Lymphoma in an
Immunocompetent Host: A Case Report

Noninvasive Breast Carcinoma Detected on
Screening as Sonographic Focally Thick
Duct: A Case Report with Histological
Correlation

Vol. 41 No.2
May - August 2021
ISSN 0125 - 2038
ISSN 2730 - 2237 (Online)



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)
ISSN 2730-2237(Online)

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการที่ปรึกษา

นพ.ธีรวุฒิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นันทนา มีศิริพันธุ์

ดร.สุนันทา จรียาเลิศศักดิ์

กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จรียาเลิศศักดิ์

ดร.ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

ดร.วันเพ็ญ ภิญโญภาสกุล

ดร.ธนศ พงศ์ธีรรัตน์

Dr.Malcolm Moore

ดร.นพ.อรรถสิทธิ์ ศรีสุปัติ

นพ.วีรวุฒิ อิมสำราญ

นพ.สมชาย ธนะสิทธิชัย

นพ.ประติรพ ปุณโณทก

นพ.อาคม ชัยวีระวัฒน์

รศ.นพ.ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล

ผศ.ดร.จินตนา ศิริวราศัย

ดร.รจนา ชุมหับฉิมจิต

ผศ.ดร. พัชรินทร์ พูลทวี

รศ.ดร.ภญ.วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ

ดร.นภัสสร ฉันทธารังศิริ

ดร.สีใส ยี่สุนแสง

รศ.นพ.อดิศักดิ์ นารณธนะรุ่ง

ศ.นพ.พิเชฐ สัมปทานกุล

ผู้จัดการ

นพ. ภาวศิษฐ์ วรารัฐเรืองวุฒิ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

รัชну สุบรรณจ้อย

บรรณาธิการ

นพ.ธนรัตน์ อิมสุวรรณศรี

ดร.ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

อารีย์ ประสิทธิ์พยงค์

ดร.สุชานุช อ่อนดี

นพ.เอกภพ แสงอริยวนิช

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยรังสิต

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)
ISSN 2730-2237(Online)

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Advising Editor

Thiravud Khuaprema

Editor

Thanarath Imsuwansri

Assistant Editors

Nuntana Meesiripan

Suleeporn Sangrajang

Suchanuch Ondee

Aree Prasitthipayong

Ekapob Sangariyavanich

Editorial Board

Suwat Chariyalertsak

Chiang Mai University

Punyarat Lapvongwatana

Mahidol University

Wanpen Pinyopasakul

Mahidol University

Tanett Pongtheerat

Rangsit University

Malcolm Moore

Khon Kaen University

Attasit Srisubat

Department of Medical Services

Weerawut Imsamran

Department of Medical Services

Somchai Thanasitthichai

Institute of Medical Research and Technology Assessment

Pratirop Poonotoke

National Cancer Institute

Arkorn Chaiwerawattana

Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital

Chatchai Ekpanyaskul

Srinakharinwirot University

Jintana Sirivarasai

Mahidol University

Rodjana Chunhabundit

Mahidol University

Patcharin Poonthawe

Burapha University

Vilasinee Hirunpanich Sato

Mahidol University

Naphatsorn Chanthathamrongsiri

Burapha University

Seesai Yeesoonsang

Department of Disease Control

Adisak Nartthanarung

Chulabhorn Royal Academy

Pichet Sampatanukul

Chulalongkorn Hospital

Manager

Phuwasit Wararatrueangwut

National Cancer Institute

Assistant Managers

Ratchanoo Subannajui

National Cancer Institute



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับ โรคมะเร็ง และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง
- สำนักงาน** สำนักงานวารสาร โรคมะเร็ง กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 02 202-6800 ต่อ 1424
โทรสาร 02 202-6800 ต่อ 1414
- เว็บไซต์เผยแพร่** <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ>
โดย เผยแพร่ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ (E-journal)
- กำหนดการตีพิมพ์** กำหนดออกทุก 4 เดือน ปีละ 3 ฉบับ
(มกราคม-เมษายน, พฤษภาคม-สิงหาคม, กันยายน- ธันวาคม)
- การส่งต้นฉบับ** บรรณาธิการวารสาร โรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 1424
E – mail: thaicancerj@gmail.com



สารบัญ

Content

ปีที่ 41 ฉบับที่ 2

พฤษภาคม-สิงหาคม 2564

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- Oncologic and Functional Outcome of Frontolateral Hemilaryngectomy in Trang Hospital 57
ตุลกันต์ มักคู้
การแสดงออกของยีน Metastasis suppressor1 ต่อความสัมพันธ์ของข้อมูลทางคลินิกและการรอดชีพ ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 65
นันทนา มีศิริพันธุ์ , อนงค์ เทพสุวรรณ์
การศึกษาผลของการใช้แนวทางการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี 78
วรภัทร ปานเจริญ

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

- Primary Cerebellar Lymphoma in an Immunocompetent Host: A Case Report 90
สมชาย อินทศิริพงษ์, พชร นินิกสาร
Noninvasive Breast Carcinoma Detected on Screening as Sonographic 98
Focally Thick Duct: A Case Report with Histological Correlation
แองเกรนี อาร์ยู เรนกานิส, พิเชฐ สัมปทานกุล, ดรฤณี บุญยืนเวทวัฒน์, วริษา ตันติดิธเนศ,
อธิศพันธุ์ จุลกทัพพะ

Oncologic and Functional Outcome of Frontolateral Hemilaryngectomy in Trang Hospital

Tulakan Mukkun

Abstract Objective: To demonstrate the oncologic and functional outcome of laryngeal cancer patients who underwent front lateral hemilaryngectomy in Trang Hospital. Material and Method: A retrospective study of fourteen patients with squamous cell carcinoma of glottis who underwent front lateral hemilaryngectomy in Trang Hospital between 2010 and 2020. Results: Fourteen patients underwent frontolateral hemilaryngectomy with a mean age of 61.28 years old, and all were male. After surgery, thirteen patients (92.85%) could be decannulated the tracheotomy tube within ten days. Only one could not be decannulated because of post-radiation laryngeal fibrosis. All patients could swallow orally for ten days without aspiration. Thirteen patients had good speaking without a tracheostomy tube after discharge. The five years overall survival rate in our study was 100%. Conclusion: Frontolateral hemilaryngectomy is still a practical option for treating T1b and T2 glottic cancer. The laryngeal functions could mostly be preserved with a reasonable survival rate. (*Thai Cancer J 2021;41:57-64*)

Keywords: Frontolateral hemilaryngectomy, Glottic cancer, Functional outcome

Trang Hospital, Thailand

Received 19/4/2021, Revised 01/6/2021, Accepted 29/7/2021

ผลลัพธ์การผ่าตัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงด้วยวิธี Frontolateral Hemilaryngectomy ในโรงพยาบาลตรัง

โดย ตุลกันต์ มัคคุน

โรงพยาบาลตรัง

บทคัดย่อ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการผ่าตัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงด้วยวิธี Frontolateral Hemilaryngectomy โดยทำการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยจำนวน 14 ราย ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลตรัง ในระหว่างปี พ.ศ. 2553-2563 ทั้งหมดเป็นเพศชาย ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 61.28 ปี และเป็นมะเร็งกล่องเสียงชนิด squamous cell carcinoma ระยะ T1bN0M0, T2N0M0 รวมทั้งได้รับการผ่าตัดด้วยวิธี Frontolateral Hemilaryngectomy พบว่าผู้ป่วยจำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 92.85 สามารถถอดท่อเจาะคอและหายใจได้เป็นปกติ รวมทั้งสามารถพูดได้โดยไม่ต้องใช้ท่อเจาะคอภายใน 10 วัน มีเพียงผู้ป่วยรายเดียวที่ไม่สามารถถอดท่อเจาะคอได้เนื่องจากเกิดพังผืดที่สายเสียงภายหลังการฉายรังสี ผู้ป่วยทั้งหมด สามารถกินอาหารทางปากได้โดยไม่ต้องมีการสำลัก ภายใน 10 วัน อัตราการรอดชีพที่ 5 ปี คิดเป็น 100% จึงสรุปได้ว่า การผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงในระยะที่ I และระยะที่ II ด้วยวิธี Frontolateral hemilaryngectomy นั้น ยังคงมีประสิทธิผล โดยมีอัตราการรอดชีพใน 5 ปีที่ดีและยังสามารถรักษาการทำงานของกล่องเสียงไว้ได้อีกด้วย (วารสารโรคมะเร็ง 2564;41:57-64)

คำสำคัญ : มะเร็งกล่องเสียง , Frontolateral hemilaryngectomy , Glottic cancer , Functional outcome

Introduction

In Thailand, laryngeal cancer is the third common head and neck malignancy in men¹. The incidence of laryngeal cancer is estimated at 2.76 cases/year per 100,000 population². The prevalence of laryngeal cancer 14.33 cases/year per 100,000 populations². The overall mortality rate of laryngeal cancer is 1.66 deaths/year per 100,000 populations². The laryngeal cancer is classified according to American Joint Committee for Cancer into 3 subsites, supraglottis, glottis and subglottis³. The T1a glottic cancer is confined to true vocal fold without anterior commissure

involvement, which is well-responded to radiotherapy⁴. The T1b (tumour that involved both vocal cords³) and T2 glottic cancer (tumour that extends to supraglottis or subglottis, or with impaired vocal cord mobility³) are high-risk for recurrence after radiotherapy⁵⁻⁷. However the oncologic and functional outcomes of surgery and radiation are comparable⁸⁻⁹. Frontolateral hemilaryngectomy was first described by Leroux-Robert in 1948¹⁰. It is an effective treatment modalities for glottic cancer which involved anterior commissure (T1b) or impaired vocal fold mobility (T2)¹¹⁻¹². This study aims to demonstrate

the oncologic and functional outcome of laryngeal cancer patients who underwent frontolateral hemilaryngectomy in Trang Hospital.

Materials and Methods

This is a retrospective study of patients with glottic cancer who underwent frontolateral hemilaryngectomy in Trang Hospital during October 2010 - September 2020. All the patients were operated by the author. The patients were scheduled for surveillance follow-up according to the AAO-HNS guideline. The demographic data, staging, tissue pathology, postoperative laryngeal function (decannulation of tracheotomy tube, deglutition and phonation), resection margin, second primary, tumour recurrence, distant metastasis and survival after surgery were reviewed and analysed.

Results

Fourteen patients underwent frontolateral hemilaryngectomy with mean age of 61.28 years-old. All were male. Ten patients (71.42%) were T2 glottic cancer and 4 patients (28.57%) were T1b glottis cancer. All the patients were re-examined the extension of tumour before the operation. The tumour was widely excised with margin 3-5 mm. After frontolateral hemilaryngectomy was performed, the larynx was reconstructed with sterno-hyoid bi-pedicle muscle flap. The histopathological reports were free resected margin in 13 patients (92.85%). Only one patient had margin closed to tumour 1

mm. and was sent for postoperative radiation. Eight patients (57.14%) had well-differentiated squamous cell carcinoma, 6 patients (42.85%) had moderately-differentiated squamous cell carcinoma. There were 2 patients who had positive node and underwent modified radical neck dissection together with postoperative radiation. (Table 1)

Oncologic outcome

All the patients were followed-up for surveillance of second primary tumour, locoregional recurrence and distant metastasis. The frequencies of follow-up were scheduled according to AAO-HNS guideline. There is no demonstrated second primary, locoregional recurrence or distant metastasis during the surveillance period. The five years overall survival rate in our study were 100%.

Functional outcome

After surgery, 13 patients (92.85%) could be decannulated from tracheotomy tube within 10 days after direct visualization of larynx for airway adequacy. The mean duration of time to decannulation was 7.5 days (7-10 days). Only one patient (7.14%) who underwent postoperative radiotherapy could not be decannulated because of post radiation laryngeal fibrosis.

All patients (100%) could swallow orally by 10 days without aspiration. The mean duration of time to decannulation was 7.5 days (7-10 days).

Table 1: Demographic data and outcomes of frontolateral hemilaryngectomy

Sex	Age at operation	Histopathology	Staging	Operation date	Margin status	Postoperative date of Decannulation	Postoperative date of Oral feeding	Postoperative date of Speaking	Tumour recurrence	Second primary tumour	Distant metastasis	5 year survival	Notice
Male	68	Moderately-differentiated SCCA	T2N0M0	18-10-2010	Free	8	8	8	No	No	No	Yes	-
Male	54	Moderately-differentiated SCCA	T2N0M0	07-06-2011	Free	7	7	7	No	No	No	Yes	-
Male	52	Moderately-differentiated SCCA	T1bN0M0	12-06-2012	Free	7	7	7	No	No	No	Yes	-
Male	61	Well-differentiated SCCA	T2N0M0	25-12-2012	Free	7	7	7	No	No	No	Yes	-
Male	57	Well-differentiated SCCA	T2N0M0	13-08-2013	Free	8	8	8	No	No	No	Yes	-
Male	66	Well-differentiated SCCA	T2N0M0	19-11-2013	Free	7	7	7	No	No	No	Yes	-
Male	67	Well-differentiated SCCA	T1bN0M0	04-03-2014	Free	7	7	7	No	No	No	Yes	-
Male	59	Well-differentiated SCCA	T2N0M0	16-05-2014	Free	7	7	7	No	No	No	Yes	-
Male	58	Moderately-differentiated SCCA	T2N0M0	26-08-2014	Free	7	7	7	No	No	No	Yes	-

Table 1: Demographic data and outcomes of frontolateral hemilaryngectomy

Sex	Age at operation	Histopathology	Staging	Operation date	Margin status	Postoperative date of Decannulation	Postoperative date of Oral feeding	Postoperative date of Speaking	Tumour recurrence	Second primary tumour	Distant metastasis	5 year survival	Notice
Male	63	Well-differentiated SCCA	T2N0M0	10-02-2015	Close 1 mm	No	7	7	No	No	No	Yes	RT
Male	56	Moderately-differentiated SCCA	T2N1Mo	01-09-2015	Free	10	10	10	No	No	No	Yes	ND+RT
Male	63	Well-differentiated SCCA	T1bN0M0	09-02-2016	Free	9	9	9	No	No	No	Yes	-
Male	69	Moderately-differentiated SCCA	T2N1M0	02-08-2016	Free	7	7	7	No	No	No	Yes	ND+RT

Table 2 Types of Conservation Surgery of Larynx

External Approach	Endoscopic Approach
Vertical Partial Laryngectomy ¹⁵	Laser Surgery
-Standard vertical laryngectomy	-Endoscopic laser microsurgery ¹⁸
-Anterior frontal laryngectomy	-Endoscopic vertical partial laryngectomy ¹⁹
-Frontolateral laryngectomy	-Endoscopic supraglottic laryngectomy ²⁰
-Extended frontal laryngectomy	
Horizontal laryngectomy	Non-Laser Surgery
-Supraglottic laryngectomy ¹⁶	-Endoscopic radiofrequency ablation ²¹
-Supracricoid laryngectomy ¹⁷	

Thirteen patients (92.85%) had satisfactory speaking without tracheotomy tube after discharge. Only one patient (7.14%) could speak with tracheotomy tube.

Discussion

The frontolateral hemilaryngectomy was aimed to resect one side of larynx involved by tumour together with anterior commissure. The defect was simultaneously reconstructed by sternohyoid bi-pedicle muscle flap. According to the literatures¹⁰⁻¹², this treatment modality has good oncologic and functional outcomes. While the rates of local control after radiation in stage I and II laryngeal cancer were 75.3% and 69.4%¹³. The rate of functional preservation of larynx after radiation were 88.9% in stage I and 75% in stage II¹⁴. More than ninety percent of patients in this study could be decannulated within 10 days after surgery and could speak satisfactorily after decannulation. Only one patient (7.14%) has failed to be decannulated because of post-radiation laryngeal fibrosis but could speak with tracheotomy. All the patients (100%) could eat orally within 10 days. According to Sureepong P and Metheetrairut C, 87.8% had been successfully decannulated within 14 days, 96% of the patients resumed oral feeding within 22 days and 96% had grade 1 subjective functional speech during hospitalization¹².

In the literatures, the 5-year survival rate after frontolateral hemilaryngectomy for T1 was 91% and 86% for T2 tumour²². In this study, the 5-year survival rate after frontolateral

hemilaryngectomy was 100% for T1b and T2 glottic cancer. Despite the small number of cases in this study, the factors which might contributed for 5-year survival were the early detection of early staged cancer and the short waiting time for surgery. This make the 5-year survival higher than the literatures. According to Sureepong P and Metheetrairut, the 5-years overall survival rates was 100% in T1 patients, and 75% for T2¹².

Conclusion

Frontolateral hemilaryngectomy is still the effective options for the treatment of T1b and T2 glottic cancer. The laryngeal functions could mostly preserved with good survival rate.

References

1. Tangjaturonrasme N, Vatanasapt P, Bychkov A. Epidemiology of head and neck cancer in Thailand. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14:16-22. doi: 10.1111 /ajco. 12757.
2. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res* 2020;32:18-25.
3. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA cancer J Clin* 2017;67:122-37.
4. Burke LS, Greven KM, McGuirt WT, Case D, Hoen HM, Raben M. Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:1001-6.
5. Dagan R, Morris CG, Bennett JA, Mancuso AA, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Prognostic significance of paraglottic space

- invasion in T2N0 glottic carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007;30:186-90.
6. Nozaki M, Furuta M, Murakami Y, Izawa Y, Iwasaki N, Takahashi H, et al. Radiation therapy for T1 glottic cancer: involvement of the anterior commissure. *Anticancer Res* 2000; 20:1121-4.
 7. Rothfield RE, Myers EN, Johnson JT. Carcinoma in situ and microinvasive squamous cell carcinoma of the vocal cords. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:793-6.
 8. Baird BJ, Sung CK, Beadle BM, Divi V. Treatment of early-stage laryngeal cancer: A comparison of treatment options. *Oral Oncol* 2018;87:816.doi:10.1016/j.oraloncology.2018.09.012.
 9. Warner L, Lee K, Homer JJ. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol* 2017;42:629-36.
 10. Hartl DM, Landry G, Hans S, Marandas P, Casiraghi O, Janot F, et al. Thyroid cartilage invasion in early-stage squamous cell carcinoma involving the anterior commissure. *Head Neck* 2012;34:1476-9.
 11. Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope* 2004; 114:1485-91.
 12. Sureepong P, Metheetrairut C. Frontolateral Laryngectomy: Siriraj Experience. *J Med Assoc Thai* 2014;97:841-9.
 13. Chitapanarux I, Tharavichitkul E, Chakrabandhu S, Klunklin P, Onchan W, Pukanhapan N, Srikawin J, Sittitrai P, Vongtama R. The treatment outcome of radical radiotherapy in laryngeal cancer. *J Med Assoc Thai* 2014; 97:101-6.PMID: 24701736.
 14. Bhattacharyya T, Ghoshal S, Dhanireddy B, Kumar R, Sharma SC. Efficacy of radical radiotherapy alone for functional preservation of larynx in laryngeal carcinoma: a retrospective analysis. *Indian J Cancer* 2014;51:10-4.doi:10.4103/0019-509X.134 600.
 15. Mooney WW, Cole I, Albsoul N, Pearson SA. Salvage vertical partial laryngectomy for radiation failure in early glottic carcinoma. *ANZ J Surg* 2002;72:746-9.
 16. OGURA JH. Supraglottic subtotal larynxgectomy and radical neck dissection for carcinoma of the epiglottis. *Laryngoscope* 1958;68:983-1003.
 17. Holsinger FC, Weinstein GS, Laccourreye O. Supracricoid partial laryngectomy: an organ-preservation surgery for laryngeal malignancy. *Curr Probl Cancer* 2005;29:190-200.
 18. Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:82-8.
 19. Davis RK, Hadley K, Smith ME. Endoscopic vertical partial laryngectomy. *Laryngoscope* 2004;114:236-40.
 20. Myers EN, Alvi A. Management of carcinoma of the supraglottic larynx: evolution, current concepts, and future trends. *Laryngoscope* 1996;106:559-67. PMID: 8628081.
 21. Carney S, Timms S M, Marnane N C, Krishnan S, Rees G, Mirza S. Radiofrequency coblation for the resection of head and neck malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 ; 138:81-5.

22. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, Yu P, Zanaret M. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2001;111:663-8.

การแสดงออกของยีน *Metastasis suppressor 1* ต่อความสัมพันธ์

ของข้อมูลทางคลินิกและการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

นันทนา มีศิริพันธุ์

อนงค์ เทพสุวรรณ

บทคัดย่อ *Metastasis suppressor 1* หรือ *MTSS1* คือ โปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการแพร่กระจายมะเร็งไปยังบริเวณอื่น ปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าโปรตีน *MTSS1* ควบคุมเซลล์มะเร็งอย่างไร ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมุ่งศึกษาความสัมพันธ์ของการแสดงออกของยีน *MTSS1* กับเพศ อายุ ลักษณะทางพยาธิวิทยา ระยะของโรคมะเร็ง การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ และอัตราการรอดชีพ โดยศึกษาการแสดงออกของยีน *MTSS1* จากตัวอย่างชิ้นเนื้อผู้หญิงที่เป็นมะเร็งเต้านม จำนวน 118 ตัวอย่าง อายุ 34-82 ปี (ค่าเฉลี่ย 53.2 ± 9.8 ปี) ลักษณะทางพยาธิของชิ้นเนื้อตัวอย่างเป็น *Invasive ductal carcinoma* 105 ตัวอย่าง (88.98%) ด้วยเทคนิค TaqMan real-time PCR ติดตามการรอดชีพของผู้ป่วยจากเวชระเบียนและทะเบียนราษฎร์ และวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับตัวแปรต่าง ๆ พบว่า ยีน *MTSS1* มีการแสดงออกเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 0.003-19.284 เท่า เมื่อเทียบกับยีน *beta-actin* (internal control) โดยตัวอย่างชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะที่ 1 และ 2 จำนวน 84 ตัวอย่าง พบการแสดงออกของยีน *MTSS1* เพิ่มขึ้นเท่ากับ 1.83 ± 2.89 เท่า และตัวอย่างชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะที่ 3 และ 4 จำนวน 34 ตัวอย่าง พบการแสดงออกของยีน *MTSS1* เพิ่มขึ้นเท่ากับ 1.98 ± 3.65 เท่า จะเห็นได้ว่าการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของยีน *MTSS1* ของผู้ป่วยมะเร็งระยะท้าย (ระยะที่ 3 และ 4) มากกว่าผู้ป่วยระยะแรก (ระยะที่ 1 และ 2) เล็กน้อย ($P=0.899$) ในส่วนของการกระจายของโรคพบว่า 19 ตัวอย่าง (16.10 %) มีการแสดงออกของยีน *MTSS1* เพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่พบการกระจายตัวของโรค แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.413$) ขณะที่การแสดงออกของยีน *MTSS1* ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการรอดชีพ ≤ 60 เดือน และกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพ > 60 เดือน พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.048$) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการแสดงออกของยีน *MTSS1* ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุ ลักษณะทางพยาธิวิทยา และการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ แต่มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จึงอาจนำการแสดงออกของยีน *MTSS1* มาใช้เป็นตัวบ่งชี้หรือพยากรณ์อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ (วารสารโรคมะเร็ง 2564;41:65-77)

คำสำคัญ: การแสดงออกของยีน *MTSS1* มะเร็งเต้านม อัตราการรอดชีพ

กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 16/4/2564, วันที่แก้ไข 8/6/2564, วันที่ตอบรับบทความ 29/7/2564

Expression of metastasis suppressor1 is associated with clinical data and overall survival of breast cancer patients

by **Nuntana Meesiripan , Anong Tepsuwan**

Division of Research and Academic Support, National Cancer Institute, Bangkok

Abstract Metastasis suppressor 1 or MTSS1 is a protein that plays an important role in cancer suppressor to metastasis. It is not currently known how MTSS1 controls cancer cells. Therefore, this study aimed to determine the association of *MTSS1* gene expression with sex, age, pathological characteristics, cancer stage, metastasis, and overall survival. The expression of the *MTSS1* gene was studied in 118 female fresh tissue samples with breast cancer aged 34-82 years (mean 53.2 ± 9.8 years). Pathological characteristics of fresh tissue samples were; invasive ductal carcinoma as 105 samples (88.98%) of all fresh tissue samples by TaqMan real-time PCR technique. Survival of patients was monitored from medical records, and civil registry. An analysis of the association with various variables showed that *MTSS1* gene expression increased from 0.003-19.284 times compared with beta-actin (internal control) gene. In 84 samples, *MTSS1* expression increased as 1.83 ± 2.89 fold, and fresh tissue samples from patients with stage 3 and 4 cancer showed a 1.98 ± 3.65 times increase in *MTSS1* gene expression. The expression of the *MTSS1* gene was slightly greater in patients with advanced cancer (stage 3 and 4) than in the first stage (stage 1 and 2), but there was no statistically significant difference ($P=0.899$). Cancer metastasis as 19 samples (16.10%) increased *MTSS1* expression than the group without metastasis. However, there was no statistically significant difference ($P=0.413$). The *MTSS1* gene expression was found in patients with less than or equal to 60-month survival rate and more than 60-month survival rate. There was a statistically significant difference ($P=0.048$), so it was concluded that *MTSS1* expression was not associated with age pathological characteristics and cancer metastasis, but correlated with overall survival. This result may be used to predict further or prognosis the survival rate of breast cancer patients. (*Thai Cancer J* 2021;41:65-77)

Keywords: *MTSS1* gene expression, breast cancer, overall survival

บทนำ	ลำดับขั้นตอนและยังไม่มีรายงานการวิจัยถึง
มะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งชนิดที่พบบ่อยที่สุดและเป็นสาเหตุนำไปสู่อุบัติการณ์ในการเพิ่มอัตราการตายที่สูงมาก พบในผู้หญิงที่มีอายุระหว่าง 45-55 ปี ¹ ความรุนแรงของโรคมะเร็งขึ้นกับความสามารถในการแพร่กระจายของมะเร็งจากจุดเริ่มต้น (primary tumour) ไปยังบริเวณอื่น ๆ (secondary sites) ของร่างกาย ² ซึ่งจะสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งโดยตรง โดยการแพร่กระจายนั้นเป็นขบวนการที่เกิดขึ้นต่อเนื่อง (metastatic cascade) อย่างเป็น	กลไกการเกิดโรคมะเร็งเต้านมอย่างชัดเจน แต่ทราบว่าการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ๆ เกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย เช่น ตัวกระตุ้นการแพร่กระจาย และตัวยับยั้งการแพร่กระจาย (metastasis suppressors) โดยเฉพาะการแพร่กระจายของมะเร็งเกี่ยวข้องกับอัตราการตายสะสมของผู้ป่วยมะเร็ง ³ ยีน ตัวยับยั้งการแพร่กระจาย (metastasis suppressor gene) ทำหน้าที่ในการยับยั้งการแพร่กระจายมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้

หลากหลายระดับ ขึ้นกับชนิดของตัวยับยั้งการแพร่กระจายมะเร็งและวิถีของการเกิดโรค (metastatic cascade) ถูกค้นพบครั้งแรก โดยการนำโครโมโซมที่มียีนตัวยับยั้งการแพร่กระจายเชื่อมกับเซลล์ผู้รับเพื่อสร้างเซลล์ลูกผสมขนาดเล็ก (microcell hybrids) ด้วยเทคนิค microcell-mediated chromosome transfer (MMCT)⁴⁻⁵ และใช้เทคนิค comparative genomic hybridization (cGH) และเทคนิค polymerase chain reaction (PCR) ในการแยกยีนตัวยับยั้งการแพร่กระจายออกจากโครโมโซมดังกล่าว เช่น ยีน breast cancer metastasis suppressor 1 (*BRMS1*)⁶ ยีน nucleoside diphosphate kinase (*NM23*)⁷⁻⁸ และยีน metastasis suppressor 1 (*MSST1*)⁹

Metastasis suppressor 1 หรือ *MTSS1* เป็นโปรตีนที่ถูกรายงานครั้งแรกโดย YG Lee และคณะในปี ค.ศ. 2002 พบว่า สาย *MTSS1* transcript (*MTSS1* mRNA) จา ก metastatic bladder cancer หายไปในเซลล์เพาะเลี้ยง (tumour cell lines) ดังนั้นจึงเรียกว่า missing in metastasis (MIM) เป็นโปรตีนตัวยับยั้ง (suppressor protein) การแพร่กระจายมะเร็ง¹⁰ แต่จากการศึกษาบทบาทเชิงหน้าที่ พบว่าโปรตีน *MTSS1* เกี่ยวข้องกับการเรียงตัวของโปรตีนโครงสร้าง (cytoskeleton) โปรตีนเส้นใย (actin filament)¹¹⁻¹³ และการพัฒนาอวัยวะต่าง ๆ (organ development) ของร่างกาย¹⁴ ซึ่งหน้าที่ของโปรตีน *MTSS1* ที่กล่าวมาเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งในระยะเริ่มต้น (early carcinogenesis)¹⁵ การศึกษาวิจัยในลำดับต่อมาของโปรตีน *MTSS1* พบว่า มีบทบาทเป็น co-transcription factor โดยจับกับโปรตีน Gli เพื่อ

เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของยีน¹⁶⁻¹⁷ การค้นพบดังกล่าวบ่งชี้ว่าโปรตีน *MTSS1* เป็น pro-oncogenic การศึกษาโปรตีน *MTSS1* ใน solid carcinoma จากเต้านม ลำไส้ และกระเพาะปัสสาวะ พบว่าโปรตีน *MTSS1* เกี่ยวข้องเชิงลบกับพารามิเตอร์ชนิดต่าง ๆ ในการพยากรณ์โรค (prognostic parameters) เช่น อัตราการรอดชีพของผู้ป่วย (patient's survival)¹⁸⁻²⁰

หลังจากนั้นมีการศึกษาหน้าที่ของโปรตีน *MTSS1* ที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยอื่น ๆ ในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิดมากขึ้น เช่น มะเร็งเซลล์ต้นกำเนิด basal cell carcinoma¹⁷ มะเร็งต่อมลูกหมาก²¹ มะเร็งเต้านม² มะเร็งศีรษะและลำคอ²² และมะเร็งตับ hepatocellular carcinoma¹⁹ โดยโปรตีน *MTSS1* จะทำหน้าที่ควบคุมการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ในปี ค.ศ. 2009 Parr และคณะ ศึกษาการแสดงออกของยีน *MTSS1* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มียีน *MTSS1* แสดงออกในระดับต่ำจะมีการพยากรณ์โรคแย่ (poor prognosis, $P=0.024$) ส่วนผู้ป่วยที่มียีน *MTSS1* แสดงออกในระดับสูงจะมีอัตราการรอดชีพดีกว่า ($P=0.011$) และเพิ่มอัตราการรอดชีพปลอดโรค (disease-free survival) ที่ค่า $P<0.01$ ²⁰ ในปี ค.ศ. 2010 Liu และคณะศึกษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร พบว่า ผู้ป่วยที่มีเซลล์แบบ poorly differentiated มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ หรือมีการกระจายของมะเร็ง จะไม่พบการแสดงออกของยีน *MTSS1* และมีอัตราการรอดชีพต่ำ²³ ในปี ค.ศ. 2010 Liu K และคณะ พบว่า ร้อยละ 70 ของมะเร็งระยะเริ่มแรกจะไม่พบการแสดงออกของยีน *MTSS1*²³ Xei และคณะ รายงานว่าในมะเร็งหลอดอาหารมีระดับของการแสดงออก

ของยีน *MTSS1* ต่ำ และมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค²⁴ Dowson และคณะพบว่า การแสดงออกของยีน *MTSS1* เกี่ยวข้องกับ epithelial growth factor ทำให้เซลล์ที่มีการแสดงออกของยีน *MTSS1* สูง จะมีระดับการแพร่กระจายตัวต่ำ (less proliferation)²² เพื่อที่จะศึกษาบทบาทหน้าที่ของโปรตีน *MTSS1* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ดังนั้นเราจึงศึกษาระดับการแสดงออกของยีน *MTSS1* ในระดับการถอดรหัส (*MTSS1* transcript) และลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกของชิ้นเนื้อมะเร็ง รวมทั้งการศึกษาอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ผลจากการศึกษาบ่งชี้ว่าการแสดงออกของยีน *MTSS1* ไม่ได้ขึ้นอยู่กับพารามิเตอร์ชนิดต่าง ๆ ในการพยากรณ์โรค แต่มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพ ซึ่งอาจนำมาใช้ในการพิจารณาแนวทางในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมต่อไป

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ตัวอย่างชิ้นเนื้อสดได้มาจากผู้หญิงที่ป่วยเป็นมะเร็งเต้านม จำนวน 118 ราย ซึ่งเข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างปี 2550-2553 ขออนุญาตใช้ตัวอย่างชิ้นเนื้อสดต่อคณะกรรมการหน่วยธนาคารเนื้อเยื่อและสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วย โดยประสานงานกับเจ้าหน้าที่ธนาคารเนื้อเยื่อ ฯ และกลุ่มงานพยาธิวิทยา เพื่อคัดเลือกชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตามเกณฑ์ที่กำหนด คือ เป็นผู้ป่วยผู้หญิง อายุระหว่าง 34 ถึง 82 ปี ได้รับยาเคมีหลังการผ่าตัด และมีอัตราการรอดชีพเฉลี่ย 66.97 ± 19.04 เดือน

การคำนวณตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง

$$N = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / C$$

$$\text{เมื่อ } C = 1/2 \ln[(1+r)/(1-r)]$$

$$\text{กำหนด Power} = 90\%, Z_{\beta} = 1.82$$

$$\alpha = 0.05, Z_{\alpha/2} = 1.92$$

$$\text{ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) = 0.3}$$

(มีค่าความสัมพันธ์ปานกลาง)

$$\text{คำนวณได้ } N = 78.6 \text{ ราย}$$

ดังนั้นในการศึกษานี้จะใช้ขนาดตัวอย่างจำนวนไม่น้อยกว่า 100 ตัวอย่าง

เก็บรวบรวมข้อมูลทางพยาธิวิทยา (clinic pathology) และระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วย

เก็บรวบรวมข้อมูลทางพยาธิวิทยา และข้อมูลทางคลินิกอื่น ๆ ของผู้ป่วย เช่น ความรุนแรงของโรค การกระจายของมะเร็งสู่อวัยวะอื่น ประวัติการได้รับยาเคมีหลังผ่าตัด มะเร็งเต้านม และระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วย โดยประสานงานกับงานเวชระเบียนและขออนุญาตใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย รวมทั้งติดตามการรอดชีพ 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยประสานขอข้อมูลผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาอยู่ในประเทศไทยจากหน่วยงานเขตของกรุงเทพมหานคร

การเตรียมอาร์เอ็นเอทั้งหมด (total RNA)

นำตัวอย่างชิ้นเนื้อสดมาเตรียมอาร์เอ็นเอทั้งหมด (total RNA) ด้วยน้ำยาสกัดอาร์เอ็นเอ Ribozol® reagent (Gibco) โดยดำเนินการเตรียมอาร์เอ็นเอตามขั้นตอนและข้อกำหนดมาตรฐานของน้ำยาสกัดอาร์เอ็นเอ ตรวจสอบปริมาณอาร์เอ็นเอทั้งหมดด้วยเครื่องยูวีสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (UV spectrophotometer รุ่น UV-1800 บริษัท Shimadzu, ญี่ปุ่น) และ

ศึกษาคุณภาพของอาร์เอ็นเอด้วยเทคนิค เจลอิเล็กโตรโฟริซิส (gel electrophoresis)

การเตรียม complementary DNA (cDNA)

หลังจากการตรวจวัดปริมาณและคุณภาพของอาร์เอ็นเอแล้ว นำทั้งหมดมาเตรียม cDNA สำหรับใช้เป็นดีเอ็นเอแม่แบบ (DNA template) ในการศึกษาการแสดงออกของยีน *MTSS1* ด้วยวิธี real-time PCR โดยนำอาร์เอ็นเอที่เตรียมได้จำนวน 1 ไมโครกรัม ไปบ่มกับ 1 X Reaction Buffer, dNTPs ความเข้มข้น 1 มิลลิโมลาร์, oligo (dT)₁₈ primer ความเข้มข้น 0.5 มิลลิโมลาร์ และ 1 U ของเอนไซม์ Reverse Transcriptase (RT) จาก iScript cDNA Synthesis Kit (Bio-Rad) ที่อุณหภูมิ 42 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 60 นาที หยุดปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 นาที และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส

การศึกษาการแสดงออกของยีน *MTSS1* ด้วย

เทคนิค real-time PCR

นำ cDNA ที่เตรียมไว้ทั้งหมด 118 ตัวอย่าง ไปเพิ่มปริมาณเพื่อตรวจวัดการแสดงออกของยีน *MTSS1* และยีน *beta-actin* เป็นยีนที่มีการแสดงออกอย่างสม่ำเสมอในทุกเซลล์ (housekeeping gene) ใช้เป็นตัวควบคุมภายใน (internal control) สำหรับเปรียบเทียบการแสดงออกของยีนต่าง ๆ ในร่างกายมนุษย์ ด้วยวิธี real-time PCR โดยใช้ TaqMan real-time PCR kit (Thermo Fisher Scientific, สหรัฐอเมริกา) และใช้เครื่อง StepOnePlus™ Real-time PCR system จ 1 ก Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific, สหรัฐอเมริกา) ถ้าค่านิวคลีโอไทด์ของไพรเมอร์ที่จำเพาะต่อยีน *MTSS1* และยีน *beta-actin*

(ตารางที่ 1) วิเคราะห์ผลการทำ Real-time PCR ด้วยเครื่อง StepOnePlus™ Real-time PCR system จ 1 ก Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific, สหรัฐอเมริกา) และวิเคราะห์ระดับการแสดงออกโดยการใช้อนุกรม Normalized Gene Expression ($\Delta\Delta CT$) Analysis ในการคำนวณระดับการแสดงออกของยีน *MTSS1* เปรียบเทียบกับยีน *beta-actin* ด้วยโปรแกรมจาก ABI software

การตรวจวิเคราะห์ผลการทดลองด้วยวิธีทางสถิติ

ตรวจวิเคราะห์ผลการศึกษาระดับการแสดงออกของยีน *MTSS1* ทางสถิติแบบข้อมูลพรรณนา ใช้สถิติความถี่ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และ SD การหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร ใช้ค่า Spearman's rank correlation coefficient ส่วน survival data ใช้ Kaplan and Meier และใช้ Hazard ratio ในการวิเคราะห์ prognosis factor

ผลการทดลอง

การวิเคราะห์ตัวอย่างสำหรับการวิจัย

เพื่อศึกษาพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมจากผู้หญิงที่ป่วยเป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 118 ราย ซึ่งมาทำการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในช่วงระหว่างปี 2550-2553 อายุระหว่าง 34 ถึง 82 ปี ค่าเฉลี่ยที่ 53.2 ปี พบว่า ชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมมีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ Invasive ductal carcinoma จำนวน 105 ราย (88.98%) และพยาธิวิทยาแบบอื่น ๆ จำนวน 13 ราย (11.02%) เมื่อศึกษาข้อมูลทางคลินิกอื่น ๆ เช่น ระยะของโรคมะเร็ง การกระจายของมะเร็งสู่อวัยวะอื่น รวมทั้งประวัติการได้รับยาเคมีหลังผ่าตัดมะเร็งเต้านม พบว่า

ระยะของโรคมะเร็ง 4 ระยะ คือ ระยะเริ่มต้น หรือระยะ 1 จำนวน 3 ราย ระยะที่ 2 จำนวน 81 ราย ระยะที่ 3 จำนวน 33 ราย และระยะ 4 หรือ ระยะสุดท้าย จำนวน 1 ราย โดยผู้ป่วยทั้งหมด ได้รับยาเคมีหลังจากการผ่าตัดมะเร็งเต้านม เมื่อ

ติดตามอัตราการรอดชีพหลังจากเสร็จสิ้น กระบวนการรักษา พบว่ามีอัตราการรอดชีพ ระหว่าง 16 ถึง 134 เดือน เท่ากับ 66.97 เดือน และพบมีการกระจายของมะเร็งไปอวัยวะอื่น 19 ราย (รายละเอียดดังตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงลำดับนิวคลีโอไทด์ของไพรเมอร์ที่จำเพาะต่อยีน *MTSS1* และยีน *beta-actin* (TaqMan® Gene Expression Assays บริษัท Applied Biosystems, สหรัฐอเมริกา)

ยีน		ลำดับนิวคลีโอไทด์
MTSS1	HS00207341_m1	CCCTTCCCAAGTTTCAGATTATGAT
beta-actin	Hs99999903_m1	CCATTGGAGGGCAAGTCTGGTGCCA

การศึกษาการแสดงออกของยีน *MTSS1* จาก ผู้หญิงที่ป่วยเป็นมะเร็งเต้านม

จากรายงานการวิจัยที่ผ่านมา พบว่า ยีน *MTSS1* มีบทบาทสำคัญในการต่อต้านการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งหลายชนิด (anticancer)^{10, 22, 25} ดังนั้น เพื่อศึกษาหน้าที่ของ โปรตีน MTSS1 ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งใน ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จึงนำชิ้นเนื้อจากผู้ป่วย มะเร็งเต้านม จำนวน 118 ราย มาศึกษาการ แสดงออกของยีน *MTSS1* ในระดับ การถอดรหัส (transcript) ด้วยวิธี TaqMan real-time PCR พบว่า การแสดงออกของยีน *MTSS1* เท่ากับ 0.003 ถึง 19.284 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ การแสดงออกของยีน *beta-actin* ในชิ้นเนื้อ เดียวกัน โดยมีค่ามัธยฐานที่ 0.50 เท่า ค่าเฉลี่ยที่ 1.86 เท่า และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ 3.11

เมื่อจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามอายุ พบว่า กลุ่มที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีการ แสดงออกของยีน *MTSS1* เท่ากับ 0.42 เท่า (ค่ามัธยฐาน เท่ากับ 0.42 เท่า) กลุ่มที่มีอายุ

มากกว่า 60 ปี มีการแสดงออกของยีน *MTSS1* เท่ากับ 1.04 เท่า (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 1.04 เท่า) เมื่อเปรียบเทียบกับยีน *beta-actin* โดยการ แสดงออกของยีนทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.953$)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออก ของยีน *MTSS1* กับลักษณะพยาธิวิทยาคลินิก ของชิ้นเนื้อมะเร็ง

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของลักษณะ พยาธิวิทยาคลินิกของชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมกับ การแสดงออกของยีน *MTSS1* ของผู้ป่วย โดย การวิเคราะห์ลักษณะพยาธิวิทยาคลินิกของชิ้น เนื้อมะเร็งเต้านมร่วมกับศึกษาผลการแสดงออก ของยีน *MTSS1* ด้วยเทคนิค real-time PCR พบว่า การแสดงออกของยีน *MTSS1* ในชิ้นเนื้อ มะเร็งเต้านมที่มีลักษณะเซลล์แบบ moderately differentiated และ poorly differentiated มีการ แสดงออกของยีน *MTSS1* สูงกว่าเซลล์แบบ well differentiated อย่างไม่มีนัยสำคัญ ทาง ($P=0.354$ และ 0.733 ตามลำดับ)

การแสดงออกของยีน *MTSSI* ในชิ้นเนื้อปกติ

ศึกษาการแสดงออกของยีน *MTSSI* ในชิ้นเนื้อปกติจากบริเวณใกล้เคียงกับก้อนมะเร็งจำนวน 38 ตัวอย่าง ด้วยเทคนิค real-time PCR เพื่อศึกษาระดับการแสดงออกของยีน *MTSSI* ในสภาวะปกติ (กลุ่มควบคุม คือ ไม่เป็นมะเร็ง) และสภาวะที่เป็นมะเร็ง (กลุ่มทดลอง คือ เป็นมะเร็ง) พบว่าการแสดงออกของยีน *MTSSI* ในชิ้นเนื้อปกติมีค่าเฉลี่ย (mean) สูงกว่าในชิ้นเนื้อมะเร็งทุกระยะ 1.41 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.145$) และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการแสดงออกของยีน *MTSSI* จากชิ้นเนื้อปกติกับชิ้นเนื้อมะเร็งในระยะที่ 3 และ 4 ซึ่งเป็นระดับความรุนแรงของโรคมะเร็ง พบว่าการแสดงออกของยีน *MTSSI* ในชิ้นเนื้อปกติมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าชิ้นเนื้อมะเร็งในระยะที่ 3 และ 4 ถึง 3.16 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.057$) ดังตารางที่ 4

ความสัมพันธ์ของยีน *MTSSI* และอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย

จากรายงานการวิจัยที่ผ่านมา พบว่าการแสดงออกของยีน *MTSSI* มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ^{1,10} ดังนั้นจึงศึกษาอัตราการรอดชีพกับการแสดงออกของยีน *MTSSI* ในผู้ป่วยที่มีอัตราการรอดชีพ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 เดือน และกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพมากกว่า 60 เดือน พบว่า กลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 เดือน มีระดับการ

แสดงออกของยีน *MTSSI* แตกต่างจากกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพสูงกว่า 60 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.048$) โดยมีค่าเฉลี่ย (mean) การแสดงออกของยีน *MTSSI* เป็น 1.13 ± 3.03 และ 2.28 ± 3.10 เท่า สำหรับกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 เดือน และกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพสูงกว่า 60 เดือน ตามลำดับ ดังตารางที่ 2

วิเคราะห์ค่าความเสี่ยง Odds Ratio (OR) ของการแสดงออกของยีน *MTSSI* ต่อตัวแปรต่าง ๆ

จากการวิเคราะห์ค่าความเสี่ยง Odds Ratio (OR) ของการแสดงออกของยีน *MTSSI* ต่อตัวแปรต่าง ๆ (ตารางที่ 3) พบว่า การแสดงออกของยีนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มีโอกาสพบน้อยกว่าในกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เท่ากับ 0.44 และในกลุ่มที่มีลำดับความรุนแรงของโรกระยะที่ 2 และ 3 มีโอกาสพบการแสดงออกของยีน *MTSSI* สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีลำดับความรุนแรงของโรกระยะที่ 1 เท่ากับ 2.35 และ 3.10 เท่า ตามลำดับ รวมทั้งในกลุ่มที่มีการกระจายของมะเร็ง พบการแสดงออกของยีน *MTSSI* มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกระจายของมะเร็ง เท่ากับ 1.54 อย่างไรก็ตามเมื่อกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพมากกว่า 60 เดือน มีการแสดงออกของยีน *MTSSI* สูงกว่ากลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพต่ำกว่า 60 เดือน เท่ากับ 18.79 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$)

ตารางที่ 2 คุณลักษณะของตัวอย่างที่ศึกษา

Characteristics		n	Means±SD/(%)	Range	Unit
Gender	Female	118	(100%)		cases
Age			53.19±9.75	34-82	Years
Histopathology	Invasive ductal carcinoma	105	(89%)		Cases
	Invasive lobular carcinoma	3	(2.5%)		Cases
	Ductal carcinoma <i>in situ</i>	2	(1.7%)		Cases
	Mixed Type	4	(3.4%)		Cases
	Others	4	(3.4%)		Cases
Staging	Stage I	3	(2.5%)		Cases
	Stage II	81	(68.6%)		Cases
	Stage III	33	(28.0%)		Cases
	Stage IV	1	(0.9%)		Cases
Metastasis	No	99	(83.9%)		Cases
	Yes	19	(16.1%)		Cases
Overall survival	Overall	118	66.97±19.04	16-134	Months
	Survive	93	67.59±17.55	33-134	Months
	Sensor	25	64.64±24.07	16-93	Months

ตารางที่ 3 การแสดงผลของยีน MTSS1 ในชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านม

Variable		N	Means±S.D	P
MTSS1 expression		118	1.86±3.11	-
Age	≤60 y	94	1.85±3.3	0.953
	>60 y	24	1.89±2.28	
Histopathology	IDC	105	2.63±8.03	0.999
	DCIS	2	1±1.39	
	Mucinous	2	2.15±2.76	
	Metaplastic	1	0.09	
	ILC	3	1.89±1.07	

ตารางที่ 3 การแสดงออกของยีน *MTSS1* ในชั้นเนื้อมะเร็งเต้านม (ต่อ)

Variable		N	Means±SD	P
Staging	Mix type	4	0.68±1.15	0.899
	Forming mass	1	4.87	
	I	3	0.49±0.65	
	II	81	1.89±2.95	
	III	33	1.91±3.65	
Metastasis	IV	1	2.01	0.724
	No	99	1.82±2.85	
	Yes	19	2.09±4.32	
Overall survival	≤60 mo	42	1.13±3.03	0.048
	>60 mo	76	2.28±3.10	

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ของการแสดงออกของยีน *MTSS1* กับตัวแปรต่าง ๆ

Variable		N	MTSS1 Expression		P
			Odds ratio	95% CI	
Age	≤ 60 years	94	1		0.072
	> 60 years	24	0.442	0.165-1.080	
Staging	I	3	1		0.508
	II	80	2.354	0.188-28.233	
	III	34	3.104	0.227-42.464	
Histopathology	IDC	105	1	0.034-29.807	1
	ILC	3	0.98	0.133-7.228	
IDC grade	well diff.	15	1		0.354
	moderated diff.	42	1.773	0.528-5.953	
	poorly diff.	48	1.164	0.486-2.787	
Metastasis	No	99	1		0.413
	Yes	19	1.543	0.545-4.368	
Overall survival	≤60 months	42	1		<0.001
	>60 months	76	18.79	3.991-90.074	

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบการแสดงออกของยีน MTSS1 ระหว่างชั้นเนื้อมะเร็งและชั้นเนื้อปกติใกล้เคียง

Variables		n	MTSS1 expression		P
			(fold beta actin)		
			Means±SD		
			Normal	Cancer	
Total		38	2.94±3.26	2.09±3.61	0.145
Age	≤60y	33	3.17±3.37	2.07±3.64	0.118
	>60y	5	1.04±0.70	2.26±3.85	0.224
stage	1+2	32	2.66±3.18	2.20±3.79	0.305
	3+4	6	4.71±3.53	1.49±2.59	0.057
Metastasis	no	30	2.74±2.75	1.77±2.42	0.114
	yes	8	3.66±4.84	3.31±6.54	0.454
Overall	≤60 mo	5	1.44±1.61	3.78±8.19	0.247
Survival	>60mo	33	3.18±3.39	1.84±2.49	0.067

วิจารณ์และสรุป

มะเร็งเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติ ก่อเป็นเนื้องอกร้าย สามารถแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น ๆ ของร่างกายได้ โดยผ่านระบบน้ำเหลืองหรือกระแสเลือด มีรายงานการเป็นมะเร็งรายใหม่ 19.3 ล้านคนต่อปี และเสียชีวิตจากโรคมะเร็งถึง 10 ล้านคนต่อปี²⁶ มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งชนิดที่พบบ่อยเป็นอันดับต้นของผู้หญิงในประเทศไทยและทั่วโลก โดยทุก ๆ ปี จะมีผู้หญิงทั่วโลกป่วยเป็นมะเร็งเต้านมมากกว่า 2.3 ล้านคนต่อปี²⁶ มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่สามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้ จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่าโปรตีน MTSS1 มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง²⁷ รวมถึงสามารถยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมไปยังอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกายได้^{12,20} โปรตีน MTSS1 จะแสดงออกมากในเนื้อเยื่อปกติและในเซลล์

เพาะเลี้ยงบางชนิดที่เป็นเซลล์มะเร็งแบบไม่สามารถแพร่กระจาย (non-metastatic cancer cell lines) อย่างไรก็ตาม การแสดงออกของโปรตีน MTSS1 จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่พบการแสดงออกของโปรตีน MTSS1 ในมะเร็งที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย เช่น มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer)²⁸ มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer)²¹ มะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer)²³ และมะเร็งไต (kidney cancer)²⁹ ดังนั้นโปรตีน MTSS1 อาจจะทำหน้าที่เป็นโปรตีนด้านการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ๆ การแสดงออกของโปรตีน MTSS1 ที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน² ดังนั้น การวิจัยนี้จึงมุ่งศึกษาวิจัยถึงความสัมพันธ์ของการแสดงออกของยีน MTSS1 ในสถานะต่าง ๆ ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 118 ตัวอย่าง

จากการศึกษาระดับการแสดงออกของ ยีน *MTSS1* ในตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านม จำนวน 118 ตัวอย่าง ด้วยเทคนิค real-time PCR พบการแสดงออกของยีน *MTSS1* เพิ่มขึ้น 19.284 เท่า เมื่อเทียบกับยีน *beta-actin* โดยสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งที่พบว่าอัตราการรอดชีพสูงในขณะที่มีการแสดงออกของยีน *MTSS1* สูง ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยของ Parr และ Jiang ในปี 2009 ที่รายงานว่า การแสดงออกของยีน *MTSS1* มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย²

ในขณะที่การศึกษาความสัมพันธ์ของการแสดงออกของยีน *MTSS1* กับระยะการดำเนินโรคทั้ง 4 ระยะ พบว่า การแสดงออกของยีน *MTSS1* ทั้ง 4 ระยะ ไม่มีความแตกต่างกัน ($P=0.899$) เช่นเดียวกับรายงานการวิจัยของ Parr และ Jiang ในปี 2009 ที่พบว่า การแสดงออกของยีน *MTSS1* ไม่สามารถนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดระยะการดำเนินโรคมะเร็งเต้านมได้ อย่างชัดเจน² แต่ในทางตรงข้ามการแสดงออกของยีน *MTSS1* สัมพันธ์กับระยะการดำเนินโรคมะเร็งหลอดอาหาร โดยยีน *MTSS1* ที่แสดงออกน้อยสัมพันธ์กับระยะการดำเนินโรคในขั้นต้น นั่นคือ สามารถพยากรณ์ระยะการดำเนินโรคมะเร็งหลอดอาหาร²⁴ และ โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร²³ ได้จากระดับโปรตีน *MTSS1* รวมทั้งการศึกษารูปแบบการแสดงออกของยีน *MTSS1* (gene expression profile) ใน ชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะที่ 4 จำนวน 51 ราย ที่มีการรักษาด้วยยา doxorubicin ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัด พบว่า ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองการรักษาด้วยยา doxorubicin จะมีการแสดงออกของยีน *MTSS1* สูง³⁰

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง การแสดงออกของยีน *MTSS1* กับลักษณะพยาธิวิทยาคลินิกของชิ้นเนื้อมะเร็ง พบว่าตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมที่มีลักษณะเซลล์แบบ moderately differentiated และ poorly differentiated มีการแสดงออกของยีน *MTSS1* สูงมากกว่าเซลล์แบบ well differentiated (ตารางที่ 3) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับเซลล์มะเร็งศีรษะและลำคอ (head and neck squamous cell carcinoma) ที่การแสดงออกของยีน *MTSS1* เกี่ยวข้องกับ epithelial growth factor ทำให้เซลล์ที่มีโปรตีน *MTSS1* สูง จะมีระดับการขยายตัวต่ำ (less proliferation)²² ในทางกันข้ามการศึกษาตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งกระเพาะอาหารที่มีลักษณะเซลล์แบบ poorly differentiated ไม่พบการแสดงออกของยีน *MTSS1* แต่พบการกระจายตัวของมะเร็ง²³ ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของยีน *MTSS1* กับอัตราการรอดชีพของกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 เดือนและมากกว่า 60 เดือน พบว่า ในกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพมากกว่า 60 เดือน มีการแสดงออกของยีน *MTSS1* สูงกว่ากลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 เดือน ถึง 18.97 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$)

จากการศึกษานี้พบว่า การแสดงออกของยีน *MTSS1* ในชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านม ไม่มีความสัมพันธ์กับระยะความรุนแรงการกระจายของโรค และลักษณะทางพยาธิสภาพ แต่พบว่ามี ความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) นอกจากนี้พบว่าในชิ้นเนื้อปกติบริเวณใกล้เคียงของกลุ่มที่มีระดับความรุนแรง

ของโรคมะเร็งสูง ($P=0.057$) และกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพมากกว่า 60 เดือน จะมีการแสดงออกของยีน *MTSS1* สูงกว่าในชิ้นเนื้อมะเร็ง ($P=0.067$) เนื่องจากการศึกษานี้เป็นงานวิจัยแบบ retrospective ซึ่งอาจมี confounding factor อื่นๆ ที่อาจจะมีผลต่ออัตราการรอดชีพนอกจากยีน *MTSS1* ได้เช่น การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การฉายแสง หรือผ่าตัดที่ผู้ป่วยแต่ละคนอาจได้รับไม่เท่ากัน โรคประจำตัวอื่น ๆ ของคนไข้ เป็นต้น ดังนั้นจึงควรศึกษาเกี่ยวกับกลไกการควบคุมการแสดงออกของยีน *MTSS1* และหน้าที่ในการยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง รวมถึงการศึกษาการแสดงออกของยีน *MTSS1* เพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดอัตราการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณกรมการแพทย์ ที่สนับสนุนโครงการวิจัยจากเงินงบประมาณแผ่นดิน ขอขอบคุณสถาบันมะเร็งแห่งชาติและเจ้าหน้าที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติทุกท่านที่อำนวยความสะดวกให้กับโครงการนี้ รวมทั้งขอขอบคุณ คุณอนงค์ ปุณกันนท์ และคุณศรินวล ยิ้มจั่น ที่เป็นผู้ช่วยเหลือเตรียมอุปกรณ์และความพร้อมในการปฏิบัติงานตลอดโครงการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งขอขอบคุณผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้ง 118 รายในการวิจัยครั้งนี้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Ataollahi, M. R, Sharifi J, Paknahad M. R, Paknahad A . Breast cancer and associated factors: a review. J Med Life 2015;8:6-11. PMID: 28316699.
2. Parr C, Jiang G. W. Metastasis suppressor 1 (MTSS1) demonstrates prognostic value and

- anti-metastatic properties in breast cancer. Eur J Cancer 2009; 45:1673-83. PMID: 19328678.
3. Du P, Ye L, Ruge F, Yang Y, Jiang W.G. Metastasis suppressor-1, MTSS1, acts as a putative tumour suppressor in human bladder cancer. Anticancer Res 2011; 31:3205-12. PMID: 21965727.
4. Fournier R. E, Ruddle F. H. Stable association of the human transgenome and host murine chromosomes demonstrated with trispecific microcell hybrids. Proc Natl Acad Sci USA.1977;74:3937-41.doi:10.1073/pnas.74.9.3937.
5. Fournier R. E, Ruddle, F. H. Microcell-mediated transfer of murine chromosomes into mouse, Chinese hamster, and human somatic cells. PNAS 1977;74:319-23.doi.org/10.1073/pnas.74.1.319.
6. Yan J, Yang Q, Huang Q. Metastasis suppressor genes. Histol Histopathol 2013; 28:285-92. PMID:23348381.
7. Freije JM, MacDonald NJ, Steeg PS. Nm 23 and tumour metastasis: basic and translational advances. Biochem Soc Symp 1998; 63:261-71. PMID: 9513729.
8. Gunduz M, Ayhan A, Gullu I, Onerci M, Hosal AS, Gursel B, Hosal IN, et al. Nm23 Protein expression in larynx cancer and the relationship with metastasis. Eur J Cancer 1997;33:2338-41. PMID: 9616278.
9. Lee YG, Macoska JA, Korenchuk S, Pienta KJ. MIM, a potential metastasis Suppressor gene in bladder cancer. Neoplasia. 2002;4:291-4. PMID:12082544.
10. Wang F, Liu Y, Zhang H. Loss of MTSS1 expression is an independent prog-

- nostic factor for Hilar cholangiocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2013;19:815-20. PMID: 23852458.
11. Mattila P. K, Salminen M, Yamashiro T, Lappalainen P. Mouse MIM, a tissue-specific regulator of cytoskeletal dynamics, interacts with ATP-actin monomers through its C-terminal WH2 domain. *J Biol Chem* 2002;278:82452-59. PMID: 12482861
12. Lee SH, Kerff F, Chereau D, Ferron F, Klug A, Dominguez R. Structural basis for the actin-binding function of missing-in-metastasis. *Structure* 2007;15:145-55. PMID: 17292833.
13. Mattila P. K, Pykäläinen A, Saarikangas J, Paavilainen V. O, Vihinen H, Jokitalo E, et al. Missing-in-metastasis and IRSp53 deform PI(4,5)P2-rich membranes by an inverse BAR domain-like mechanism. *J Cell Biol* 2007;176:953-64. PMID:17371834.
14. Glassmann A, Molly S, Surchev L, Nazwar T.A, Holst M, Hartmann W, et al. Developmental expression and differentiation-related neuron-specific splicing of metastasis suppressor 1 (Mtss1) in normal and transformed cerebellar cells. *BMC Dev Biol* 2007;7:111. doi: 10.1186/1471-213X-7-111.
15. Woodings JA, Sharp SJ, Machesky LM. MIM-B, a putative metastasis suppressor protein, binds to actin and to protein tyrosine phosphatase delta. *Biochem J* 2003;371:463-71. PMID:12570871.
16. Kayser G, Csanadi A, Kakanou S, Prasse A, Kassem A, Stickeler E, et al. Down regulation of MTSS1 expression is an independent prognosticator in squamous cell carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 2015;112:866-73. doi: 10.1038/bjc.2015.2.
17. Callahan C. A, Ofstad T, Horng L, Wang J. K, Zhen H. H, Coulombe P. A, et al. MIM/BEG4, a sonic hedgehog-responsive gene that potentiates Gli-dependent transcription. *Genes Dev* 2004;18:2724-29. doi: 10.1101/gad.1221804.
18. Cachin F, Prince H. M, Hogg A, Ware R. E, Hicks R. J. Powerful prognostic stratification by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:3026-31. doi:10.1200/JCO.2005.04.6326.
19. Ma S, Guan XY, Lee Tk, Chan KW. Clinicopathological significance of missing in metastasis B expression in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:1201-6.
20. Parr C, Jiang WG. Metastasis suppressor 1 (MTSS1) demonstrates prognostic value and anti-metastatic properties in breast cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1673-83.
21. Loberg R. D, Neeley C. K, Adam-Day L. L, Fridman Y, St John L. N, Nixdorf S, et al. Differential expression analysis of MIM (MTSS1) splice variants and a functional role of MIM in prostate cancer cell. *Int J Oncol* 2005;26:1699-705.
22. Dawson J. C, Timpson P, Kalna G, Machesky L. M. Mtss1 regulates epidermal growth factor signaling in head and neck squamous carcinoma cells. *Oncogene* 2012; 31:1781-93. doi:10.1038/onc.2011.376.
23. Liu K, Wang G, Ding H, Chen Y, Yu G, Wang J. Downregulation of metastasis suppressor 1(MTSS1) is associated with nodal metastasis and poor outcome in Chinese patients with gastric cancer. *BMC cancer* 2010;10:428.

24. Xie F, Ye L, Chen J, Wu N, Zhang Z, Yang Y, et al. The impact of Metastasis Suppressor-1, MTSS1, on oesophageal squamous cell carcinoma and its clinical significance. *J Transl Med* 2011;9:1-10.
25. Cong Z, Zhao Q, Yang B, Cong D, Zhou Y, Lei X, et al. Ginsenoside Rh3 Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of Colorectal Cancer Cells. *Pharmacology* 2020;105:329-38.
26. Sung H, Ferlay J, Siegel R. L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
27. Zhong J, Shaik S, Wan L, Tron A. E, Wang Z, Sun L, et al. SCF β -TRCP targets MTSS1 for ubiquitination-mediated destruction to regulate cancer cell proliferation and migration. *Oncotarget* 2013;4:2339-53.
28. Nixdorf S, Grimm M. O, Loberg R., Marreiros A, Russell P. J, Pienta K, et al. Expression and regulation of MIM (Missing In Metastasis), a novel putative metastasis suppressor gene, and MIM-B, in bladder cancer cell lines. *Cancer Lett* 2004; 215:209-20.
29. Du P, Ye L, Li H, Yang Y, Jiang W. G. The tumour suppressive role of metastasis suppressor-1, MTSS1, in human kidney cancer, a possible connection with the SHH pathway. *J Exp Ther Oncol* 2012;10:91-9. PMID: 23350348.
30. Folgueira M. A, Carraro D. M, Brentani H, Patrão D. F, Barbosa E. M, Netto M. M, et al. Gene expression profile associated with response to doxorubicin-based therapy in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11: 7434-43.

การศึกษาผลของการใช้แนวทางการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

วรภัทร ปานเจริญ

บทคัดย่อ ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด (Postoperative nausea and vomiting ; PONV) เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดภายหลังการระงับความรู้สึก ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่มีความสุขสบายและอาจต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ถึงแม้ว่าโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีจะมีแนวทางการป้องกันภาวะ PONV ใช้อยู่แล้ว แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาอย่างจริงจัง การวิจัยนี้จึงเกิดขึ้นเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ PONV ในผู้ป่วยที่ได้รับแนวทางการป้องกัน PONV โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี และเปรียบเทียบอัตราการเกิด PONV ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา ondansetron และยา metoclopramide การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Retrospective study โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเอกสารบันทึกการระงับความรู้สึกและเวชระเบียน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดที่ต้องใช้การระงับความรู้สึกแบบทั่วไปในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ระหว่างเดือนสิงหาคม 2561-พฤษภาคม 2563 จำนวน 365 คน ซึ่งได้รับการประเมินความเสี่ยงและยาป้องกัน PONV ตามแนวทางการป้องกันโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี จากผลการศึกษาพบว่าเกิดอุบัติการณ์ PONV โดยรวมร้อยละ 15.6 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการป้องกัน PONV สอดคล้องตามแนวทางโรงพยาบาล (optimal) และพบอุบัติการณ์ PONV ร้อยละ 16.2 ในกลุ่ม optimal prophylaxis นี้ ส่วนกลุ่ม suboptimal และ supraoptimal prophylaxis พบร้อยละ 30 และ 4.5 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอัตราการเกิด PONV ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ondansetron และยา metoclopramide ไม่พบความแตกต่างกัน (RR 0.91, 95% CI 0.56-1.48) สรุปได้ว่าอุบัติการณ์การเกิด PONV ในผู้ป่วยที่เข้ารับบริการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรียังค่อนข้างสูงแม้ว่าจะปฏิบัติตามแนวทางการป้องกัน PONV ที่มีอยู่แล้วจึงควรปรับปรุงแนวทางนี้ให้มีความเหมาะสมกับบริบทของหน่วยงานเพื่อที่จะทำให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น (วารสารโรคมะเร็ง 2564;41:78-89)

คำสำคัญ : ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด แนวทางเวชปฏิบัติ Ondansetron Metoclopramide

โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี จังหวัดลพบุรี 15000

วันที่รับบทความ 9/3/2564, วันที่แก้ไข 27/5/2564, วันที่ตอบรับบทความ 29/7/2564

The Study of Clinical Practice Guideline for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) in Lopburi Cancer Hospital

by **Worapat Pancharoen**
Lopburi Cancer Hospital

Abstract Postoperative nausea and vomiting (PONV) are one of the most common complications after anesthesia that causes patient discomfort and may lead to a prolonged hospital stay. Therefore, Lopburi Cancer Hospital developed the clinical practice guideline (CPG) for PONV prophylaxis, but the effectiveness has not been investigated. This study aimed to determine the incidence of PONV based on PONV prophylaxis guidelines. The PONV in patients receiving ondansetron and metoclopramide were compared. This retrospective cohort study enrolled 365 patients undergoing general anesthesia for surgical procedures in Lopburi Cancer Hospital from August 2018 – May 2020. Retrospective data were collected from anesthetic records and medical records. According to the CPG, each patient was assessed for PONV risk by the simplified risk score and received prophylaxis medications. The overall incidence of PONV was 15.9%. In relation to PONV prophylaxis guideline, 91.3% received optimal prophylaxis. The incidence of PONV was 16.2% with optimal prophylaxis, which was no significant difference compared with the suboptimal & suboptimal prophylaxis groups. No significant difference in PONV prophylactic effect between ondansetron and metoclopramide was observed (OR 0.91, 95% CI 0.56-1.48). The incidence of PONV in Lopburi Cancer Hospital was high despite PONV prophylaxis usage following guidelines. This PONV prophylaxis guideline should be adjusted to improve PONV outcomes and suit our context. (*Thai Cancer J* 2021;41:78-89)

Keywords : Postoperative nausea and vomiting, Clinical practice guideline, Ondansetron, Metoclopramide

บทนำ

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด (Postoperative nausea and vomiting ; PONV) เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดภายหลังการระงับความรู้สึก¹ จากการศึกษาอื่น ๆ พบรายงานอัตราการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนร้อยละ 20-30 และสูงถึงร้อยละ 70 ในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูง²⁻⁴ ทำให้ผู้ป่วยไม่สบาย^{5,6} เกิดแรงดันขึ้นที่บริเวณแผลผ่าตัด อาจเกิดแผลแยกหรือเลือดออกใต้ชั้นผิวหนังบริเวณแผลผ่าตัด รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงในการสูดสำลัก และถ้ามีอาการคลื่นไส้อาเจียนอยู่นาน อาจทำให้ขาดสารน้ำและเกลือแร่ได้⁵ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้

ผู้ป่วยต้องอยู่ในห้องพักรฟื้นนานขึ้น ส่งผลให้การจำหน่ายกลับบ้านล่าช้าออกไป ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น⁷⁻⁹ โดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยที่มาผ่าตัดแบบผู้ป่วยนอก อาจจำเป็นต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยไม่ได้วางแผนไว้ล่วงหน้า^{1,6} ดังนั้นการป้องกันภาวะคลื่นไส้และอาเจียนหลังการผ่าตัดสามารถช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์รวมถึงลดค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้¹⁰⁻¹¹

อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติ การป้องกัน PONV ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกรายเนื่องจากทำให้เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายอาจไม่จำเป็นต้องได้รับยาป้องกัน PONV

เนื่องจากอาจไม่ได้รับประโยชน์ และยังเป็นการเพิ่มความเสี่ยงจากผลข้างเคียงของยาด้วย¹²

จากสถิติของหน่วยงานวิสัญญีโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี มีผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดที่ต้องใช้การระงับความรู้สึกแบบทั่วไป 593 ราย ตั้งแต่เดือนมกราคม-ธันวาคม พ.ศ. 2562 พบอุบัติการณ์ PONV จำนวน 23 ราย คิดเป็น 3.87 % ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังระงับความรู้สึกที่พบบ่อยที่สุด ปัจจุบัน หน่วยงานวิสัญญีโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ (Clinical Practice Guideline) เพื่อป้องกัน PONV และนำมาใช้ตั้งแต่ พ.ศ. 2554 โดยจะประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด PONV ได้แก่ 1) เพศหญิง 2) การไม่สูบบุหรี่ 3) ประวัติคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดหรือเมารถเมาเรือ 4) การใช้ยา opioids หลังผ่าตัด หากมีปัจจัยเสี่ยง 3 ใน 4 ข้อขึ้นไป ถือว่าเป็นกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง จะพิจารณาให้ยาป้องกันอย่างน้อย 1 ชนิดจากยา 3 ชนิด ได้แก่ dexamethasone 4-8 มิลลิกรัม, ondansetron 4-8 มิลลิกรัม และ metoclopramide 10 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ (แผนภูมิที่ 1) แต่ยังไม่เคยศึกษาผลลัพธ์จากการใช้แนวทางดังกล่าว นอกจากนี้ การเลือกใช้ยาป้องกัน PONV ยังมีความหลากหลายระหว่างยา ondansetron และ metoclopramide แม้จะมีการศึกษาที่สนับสนุนว่ายา ondansetron เป็น first line drug¹³ และมีประสิทธิผลเหนือกว่า metoclopramide ในการป้องกัน PONV¹⁴⁻¹⁵ แต่ก็มีการศึกษาที่ขัดแย้งเช่นกัน¹⁶⁻¹⁷ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลของแนวทางการป้องกัน PONV และเปรียบเทียบอัตราการเกิด PONV ระหว่างยา ondansetron และ metoclopramide ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดและได้รับการระงับความรู้สึกแบบ

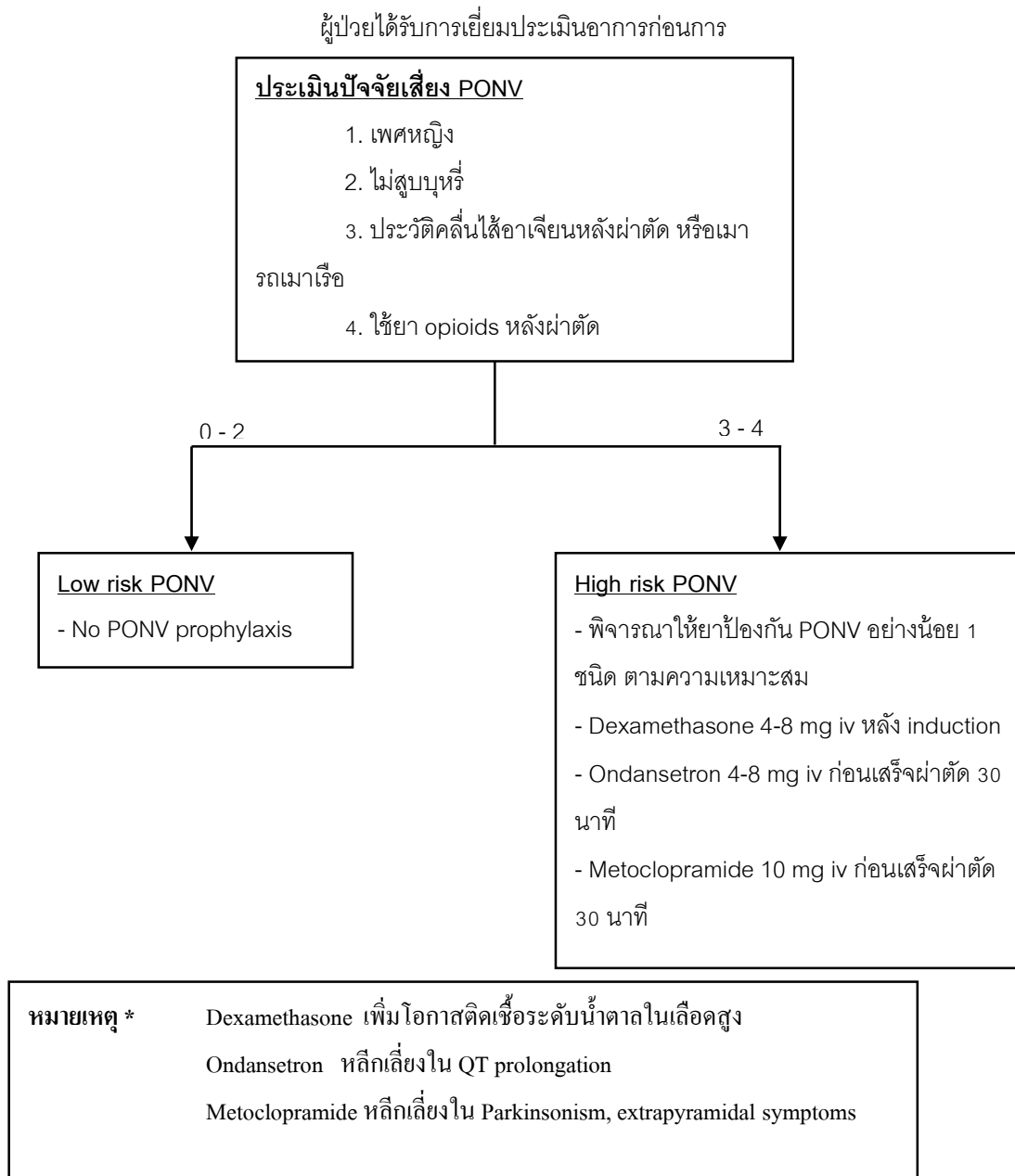
ทั่วไป เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาปรับปรุงแนวทางการป้องกัน PONV ให้เหมาะสมยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective) ซึ่งได้รับการยกเว้นการขอความยินยอมจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (waiver of informed consent) จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี เลขที่โครงการ LEC 6309 โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเอกสารบันทึกการระงับความรู้สึกและเวชระเบียน ระหว่างเดือน สิงหาคม 2561-พฤษภาคม 2563 คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรการประมาณค่าสัดส่วนแบบค่าเดียวของอุบัติการณ์ PONV ในประชากร โดยกำหนดความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้เท่ากับร้อยละ 2 และจากการทบทวนอุบัติการณ์ PONV จากสถิติของหน่วยงานวิสัญญีโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ในปีพ.ศ.2561 เท่ากับร้อยละ 3.87 พบว่าต้องใช้ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้จำนวน 360 คน ทำการบันทึกข้อมูล ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง American Society of Anesthesiology (ASA) classification การสูบบุหรี่ ประวัติคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดหรือเมารถเมาเรือ การใช้ยา opioids หลังผ่าตัด ตำแหน่งของการผ่าตัด ยาป้องกัน PONV ที่ได้รับ การเกิด PONV ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด และการปฏิบัติตามแนวทางของผู้ปฏิบัติงาน โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุ 18-80 ปี ASA classification 1-3 ได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปเพื่อทำการผ่าตัดในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี เกณฑ์คัดออก คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากยาที่ใช้ในแนวทาง มีอาการคลื่นไส้อาเจียนหรือได้รับยา

แก้คลื่นไส้อาเจียนภายใน 24 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด ไม่สามารถสื่อสารหรือไม่สามารถประเมินผลการรักษาได้ เช่น พัฒนาการช้า ไม่เข้าใจภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยทุกรายต้อง

มีเอกสารการประเมินก่อนการผ่าตัด บันทึกการระงับความรู้สึก และการตรวจเยี่ยมหลังการผ่าตัด ครบถ้วน หากไม่สามารถค้นหาปัจจัยที่ต้องการศึกษาได้ครบถ้วน จะตัดข้อมูลของผู้ป่วยรายนั้นออก



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

นิยามคำศัพท์

การปฏิบัติตามแนวทางของผู้ปฏิบัติงานสามารถจำแนกรูปแบบการป้องกัน PONV ที่ผู้ป่วยได้รับ (PONV prophylaxis according to guideline) ออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

- 1) Optimal หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการป้องกัน PONV ตรงตาม CPG คือ หากมีปัจจัยเสี่ยงต่ำ จะไม่ได้รับยาป้องกัน PONV และหากมีปัจจัยเสี่ยงสูง จะได้รับยาป้องกัน PONV
- 2) Suboptimal หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการป้องกัน PONV ต่ำกว่า CPG หรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง แต่ไม่ได้รับยาป้องกัน PONV
- 3) Supraoptimal หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการป้องกัน PONV สูงกว่า CPG หรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำ แต่ได้รับยาป้องกัน PONV

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ สำหรับข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) หรือค่ามัธยฐาน (median) และช่วงพิสัย (range) ตามความเหมาะสมของการกระจายข้อมูล ส่วนการวิเคราะห์เปรียบเทียบใช้ Pearson chi-square test ข้อมูล categorical รายงานเป็นจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์ เทียบกับผู้ป่วยทั้งหมด ข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องสองกลุ่ม ใช้ independent sample t-test หรือ Mann-Whitney u test ในการเปรียบเทียบ โดยกำหนดค่า $P < 0.05$ เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการ

วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ตัวแปรต้นหลายตัวพร้อมกัน ใช้ multiple logistic regression รายงานเป็น adjusted odds ratio และ 95% confidence interval

ผลการศึกษา

จากการคำนวณขนาดตัวอย่างและเก็บข้อมูลของผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียน ระหว่างเดือนสิงหาคม 2561-พฤษภาคม 2563 ได้กลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 365 คน โดยลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 71.5), อายุเฉลี่ย 56 ± 11.4 ปี ดัชนีมวลกาย (BMI) เฉลี่ย 23.7 ± 5.5 กิโลกรัม/ตารางเมตร ASA physical status classification ส่วนใหญ่เป็น ASA class 2 ร้อยละ 77.8 เข้ารับการผ่าตัดบริเวณเต้านม ร้อยละ 55.3 มีประวัติสูบบุหรี่ และมีประวัติคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดหรือมารดาเมื่อ ร้อยละ 25.8 และ 26.6 ตามลำดับ เมื่อพิจารณา รูปแบบยาป้องกัน PONV ที่ผู้ป่วยได้รับกับแนวทางการป้องกัน PONV โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี พบว่า ผู้ป่วยได้รับยาป้องกัน PONV สอดคล้องกับแนวทาง (optimal) หรือผู้ปฏิบัติงานปฏิบัติตามแนวทาง (adherence) ร้อยละ 91.3 (ตารางที่ 1)

อุบัติการณ์ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด

พบอุบัติการณ์ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมง จำนวนทั้งสิ้น 58 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.9 (ตารางที่ 1) โดยรูปแบบการป้องกัน PONV ที่ผู้ป่วยได้รับแบบ suboptimal, optimal, supraoptimal เกิด PONV ร้อยละ 30, 16.2 และ 4.5 ตามลำดับ เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าแต่ละรูปแบบเกิด PONV แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=365)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	56 $\pm$ 11.4
เพศ	
ชาย	104 (28.5)
หญิง	261 (71.5)
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	23.7 $\pm$ 5.5
ASA	
Class 1	27 (7.4)
Class 2	284 (77.8)
Class 3	54 (14.8)
สูบบุหรี่	
สูบ	94 (25.8)
ไม่สูบ	271 (74.2)
ประวัติคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด หรือเมารถเมาเรือ	
มี	97 (26.6)
ไม่มี	268 (73.4)
ตำแหน่งผ่าตัดหลัก	
หน้าท้อง	4 (20.3)
เต้านม	02 (55.4)
ท้องกล้อง	6 (1.6)
หู คอ จมูก	65 (17.8)
ทรวงอก	12 (3.3)
อื่นๆ	6 (1.6)
Simplified PONV scores	
0	54 (14.8)
1	38 (10.4)
2	32 (8.8)
3	161 (44.1)
4	80 (21.9)
PONV prophylaxis according to guideline	
Suboptimal	10 (2.7)
Optimal	333 (91.3)
Supraoptimal	22 (6.0)
ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด	
มี	58 (15.9)
ไม่มี	307 (84.1)

ส่วนตำแหน่งการผ่าตัดที่สัมพันธ์กับการเกิด PONV มากที่สุด 3 อันดับแรก คือ การผ่าตัดบริเวณเต้านม (ร้อยละ 22.3), การผ่าตัดหน้าท้องแบบส่องกล้อง (ร้อยละ 16.7) และ การผ่าตัด

บริเวณหู คอ จมูก (ร้อยละ 10.8) โดยตำแหน่งการผ่าตัดบริเวณเต้านมเท่านั้นที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรและภาวะ (Postoperative nausea and vomiting ; PONV)

ตัวแปร	PONV		OR (95% CI)	P
	No (n=307)	Yes (n=58)		
	n (%)	n (%)		
ตำแหน่งผ่าตัดหลัก				0.007
หน้าท้อง (74)	70 (94.6)	4 (5.4)	1	
เต้านม (202)	157 (77.7)	45 (22.3)	5.02 (1.74 , 14.49)	
ส่องกล้อง (6)	5 (83.3)	1 (16.7)	3.50 (0.33 , 37.51)	
หู คอ จมูก (65)	58 (89.2)	7 (10.8)	2.11 (0.59 , 7.57)	
ทรวงอก (12)	11 (91.7)	1 (8.3)	1.59 (0.16 , 15.58)	
อื่น ๆ (6)	6 (100)	0 (0.0)	0	
PONV prophylaxis according to guideline				0.140
Suboptimal (10)	7 (70)	3 (30)	2.21 (0.56 , 8.83)	
Optimal (333)	279 (83.8)	54 (16.2)	1	
Supraoptimal (22)	21 (95.5)	1 (4.5)	0.25 (0.03 , 1.87)	

$P < 0.05$ = statistical significance

หากนำจำนวนปัจจัยเสี่ยงมาวิเคราะห์ร่วมกับรูปแบบการป้องกัน PONV พบว่าในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 0, 1, 2, 3 และ 4 ข้อ เกิด PONV ร้อยละ 1.9, 5.3, 6.2, 18.6 และ 28.8 ตามลำดับเมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าในกลุ่มที่มี

ปัจจัยเสี่ยง 0, 1 และ 2 ข้อ การให้ยาแบบ optimal เกิด PONV ไม่แตกต่างจากแบบ supraoptimal และในกลุ่มปัจจัยเสี่ยง 3 และ 4 ข้อ การให้ยาแบบ optimal เกิด PONV ไม่แตกต่างจากแบบ suboptimal (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดและผู้ป่วยที่เกิด PONV จำแนกตามรูปแบบการให้ยาป้องกัน PONV ในแต่ละความเสี่ยง

Simplified PONV scores	PONV prophylaxis according to guideline	ผู้ป่วยที่มีภาวะ PONV n (%)	P
0	Suboptimal (0)	0	1.00
	Optimal (52)	1 (1.9)	
	Supraoptimal (1)	0 (0.0)	
	Total (53)	1 (1.9)	

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดและผู้ป่วยที่เกิด PONV จำแนกตามรูปแบบการให้ยาป้องกัน PONV ในแต่ละความเสี่ยง (ต่อ)

Simplified PONV scores	PONV prophylaxis according to guideline	ผู้ป่วยที่มีภาวะ PONV n (%)	P
1	Suboptimal (0)	0	1.00
	Optimal (37)	2 (5.4)	
	Supraoptimal (1)	0 (0.0)	
	Total (38)	2 (5.3)	
2	Suboptimal (0)	0	1.00
	Optimal (12)	1 (8.3)	
	Supraoptimal (20)	1 (5)	
	Total (32)	2 (6.2)	
3	Suboptimal (9)	2 (22.2)	0.675
	Optimal (152)	28 (18.4)	
	Supraoptimal (0)	0	
	Total (161)	30 (18.6)	
4	Suboptimal (1)	1 (100.0)	0.287
	Optimal (79)	22 (27.8)	
	Supraoptimal (0)	0	
	Total (80)	23 (28.8)	

$P < 0.05$ statistical significance

เมื่อควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด PONV แล้วพบว่า พบอัตราการเกิด PONV ในผู้ป่วยที่ได้รับยา metoclopramide ร้อยละ 18.9 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา ondansetron เกิด PONV ร้อยละ 21.4

โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยา 2 ชนิดนี้ (OR 0.836, 95% CI = 0.43, 1.62, $P = 0.595$) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ PONV ระหว่างยา metoclopramide และ ondansetron

ยา	PONV		Crude OR	Adjusted OR	95% CI	P
	No	Yes				
Metoclopramide	103 (81.1)	24 (18.9)	0.854	0.836	0.43 , 1.62	0.595
Ondansetron	88 (78.6)	24 (21.4)	1	1		

$P < 0.05$ = statistical significance

วิจารณ์

อุบัติการณ์ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด (PONV) จากการศึกษาที่พบได้ถึงร้อยละ 15.9 ซึ่งมากกว่าอุบัติการณ์ที่ทางหน่วยงานเก็บได้เนื่องจากอุบัติการณ์ที่ทางหน่วยงานเก็บนั้น ได้มาจากเอกสารบันทึกการระงับความรู้สึกซึ่งวิสัญญีพยาบาลชักประวัติตอนไปเยี่ยมผู้ป่วยหลังผ่าตัดเท่านั้น แต่อุบัติการณ์ PONV จากการศึกษาจะรวบรวมจากเอกสารบันทึกการระงับความรู้สึกและจากเวชระเบียน ดังนั้นอุบัติการณ์ PONV จากการศึกษาจึงมีความน่าเชื่อถือมากกว่า และผลก็ยิ่งสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น¹⁸⁻¹⁹ ซึ่งใช้แนวทางป้องกัน PONV ของตนเอง

เมื่อนำอุบัติการณ์ PONV มาพิจารณาตามความเสี่ยงต่อการเกิด PONV พบว่าในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 0, 1, 2, 3 และ 4 จะมีอัตราการเกิด PONV ร้อยละ 1.9, 5.3, 6.3, 18.6 และ 27.5 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Apfel และคณะ²⁰ ที่มีอัตราการเกิด PONV ร้อยละ 10, 20, 40, 60 และ 80 ตามจำนวนปัจจัยเสี่ยง 0, 1, 2, 3 และ 4 ข้อ ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าอัตราการเกิด PONV ในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีซึ่งใช้แนวทางการป้องกัน PONV น้อยกว่าในทุกกลุ่มจำนวนปัจจัยเสี่ยง โดยอัตราการเกิด PONV ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกัน PONV สอดคล้องกับแนวทาง (optimal) อยู่ที่ร้อยละ 16.2 หรือผู้ป่วยที่เข้ารับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไป 6 คน จะเกิด PONV 1 คน ถือเป็นอัตราที่ยังสูงอยู่ แม้จะได้รับการป้องกัน PONV ตามแนวทางแล้ว ดังนั้น แนวทางการป้องกัน PONV ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันนี้ ควรได้รับการปรับปรุงและพัฒนาใหม่เพื่อลดอุบัติการณ์นี้ลง ซึ่งจะเป็นการเพิ่มคุณภาพการให้บริการวิสัญญีแก่ผู้ป่วยอีกด้วย

เมื่อนำจำนวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด PONV มาวิเคราะห์ร่วมกับรูปแบบการให้ยาป้องกัน PONV พบว่าในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 0, 1 และ 2 ข้อ การให้ยาแบบ optimal กับ supraoptimal มีอัตราการเกิด PONV ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการให้ยาแบบ optimal กับ suboptimal ในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 3 และ 4 ข้อ ซึ่งขัดแย้งกับหลายผลการศึกษาที่การได้รับยาป้องกัน PONV จะช่วยลดอุบัติการณ์ PONV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{2,21-25} เป็นเพราะ adherence ในการปฏิบัติตาม CPG สูงถึงร้อยละ 91.3 ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่ม suboptimal และ supraoptimal มีจำนวนน้อยเกินไป เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ จึงเห็นความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษานี้ ทำให้ทราบถึง adherence ในการปฏิบัติตามแนวทางด้วย ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ไม่ได้ปฏิบัติตามแนวทาง สูงเกือบร้อยละ 10 จากการสอบถามผู้ปฏิบัติงาน พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่คือ ลืมให้ยาป้องกัน PONV ในบางการผ่าตัดที่ใช้ระยะเวลาสั้นมาก, ลืมบันทึกปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด PONV ตั้งแต่ก่อนการผ่าตัด, บันทึกข้อมูลการประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด PONV ย้อนหลัง ทำให้การให้ยาป้องกัน PONV ไม่ตรงตามแนวทาง ทางผู้วิจัยเห็นความสำคัญของ adherence จึงประชาสัมพันธ์ผลการศึกษาแก่ผู้ปฏิบัติงานทุกท่าน และหาแนวทางแก้ปัญหาร่วมกัน ซึ่งผลลัพธ์ควรได้รับการประเมินและติดตามต่อไป

สำหรับตำแหน่งผ่าตัด จากการศึกษาพบว่ามีเพียงการผ่าตัดบริเวณเต้านมเท่านั้นที่สัมพันธ์กับการเกิด PONV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{2-3,13,26-27}

ส่วนการผ่าตัดหน้าท้องแบบส่องกล้อง และการผ่าตัดบริเวณหู คอ จมูก แม้จะเกิด PONV สูง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ น่าจะเป็นจากการผ่าตัดส่องกล้องในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไปเพียงร้อยละ 1.6 ส่วนการผ่าตัดบริเวณหู คอ จมูกมีความหลากหลายของอวัยวะและหัตถการผ่าตัดมากเกินไป ไม่จำเพาะเจาะจง ดังนั้น ทางผู้วิจัยจะนำข้อมูลตำแหน่งผ่าตัดบริเวณเต้านม มาปรับปรุงการประเมินแนวทางการป้องกัน PONV ร่วมด้วย

ส่วนยาที่ใช้ในการป้องกัน PONV จากการศึกษา พบอัตราการเกิด PONV ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ondansetron ไม่แตกต่างจากยา metoclopramide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Bilgin และ Chen ที่พบว่าประสิทธิผลของยา ondansetron ไม่แตกต่างจาก metoclopramide ในการป้องกัน PONV ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทางศีรษะ¹⁶⁻¹⁷

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง อาจมีปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการเกิด PONV เช่น การใช้ในทรานส์ออกไซด์ ระยะเวลาผ่าตัด ภาวะขาดน้ำ ปริมาณยา opioid ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูล และอาจส่งผลต่อผลการศึกษาได้ นอกจากนี้ ขนาดตัวอย่างของการศึกษานี้คำนวณมาจากวัตถุประสงค์หลัก คือ อุบัติการณ์ PONV ในผู้ป่วยที่ได้รับแนวทางการป้องกัน PONV โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยแยกตามจำนวนปัจจัยเสี่ยง กลับพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาตามแนวทางมีจำนวนน้อยเกินไป เนื่องจากผู้ปฏิบัติงานปฏิบัติตามแนวทางเป็นส่วนใหญ่ เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ จึงไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น หากมี

การศึกษาเพื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมในอนาคต ควรพิจารณาเพิ่มขนาดตัวอย่างให้มากขึ้นด้วย

สรุป

อุบัติการณ์ภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด (PONV) ในผู้ป่วยที่เข้ารับบริการระดับความรู้สึกรวมทั่วไปในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ยังคงค่อนข้างสูง แม้จะทำปฏิบัติตามแนวทางการป้องกัน PONV โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีแล้วก็ตาม ดังนั้นจึงควรปรับปรุงแนวทางนี้ให้เหมาะสมกับบริบทของหน่วยงานเพื่อให้ได้ประสิทธิผลมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี และกลุ่มงานวิจัยและพัฒนาเทคโนโลยี ที่ให้การสนับสนุนด้านความรู้และคำแนะนำทางวิชาการที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Morino R, Ozaki M, Nagata O, Yokota M. Incidence of and risk factors for postoperative nausea and vomiting at a Japanese Cancer Center: First large-Scale Study in Japan. J Anesth 2013;27:18-24.
2. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. Drugs 2000;59:213-43.
3. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting – Can it be eliminated? JAMA 2002;287:1233-6.
4. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 2004;350:2441-51.
5. Murphy MJ, Hooper VD, Sullivan E, Clifford T, Apfel CC. Identification of risk factors for

- postoperative nausea and vomiting in the perianesthesia adult patient. *Journal of J Perianesth Nurs* 2006;21:377-84.
6. Myles PS, William DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesthesia* 2000;84:6-10.
 7. Marla S, Stallard S. Systematic review of day surgery for breast cancer. *Int J of Surgery* 2009;7:318-23.
 8. Habib AS, Chen YT, Taguchi A, Hu XH, Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting following surgeries in a teaching hospital: A retrospective database analysis. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1093-99.
 7. Mace L. An audit of post-operative nausea and vomiting, following cardiac surgery: scope of the problem. *Nursing in Critical Care* 2003;5:187-96.
 8. Fortier J, Chung F, Su J. Unanticipated admission after ambulatory surgery—A prospective study. *Can J Anaesth* 1998;45:612-9.
 9. Tramer MR. Strategies for postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:693-701.
 10. Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiology Clin N Am* 2002;20:709-22.
 11. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Society for Ambulatory Anesthesiology. Anesth Analg* 2014;118:85-113.
 12. Krobbuaban B, Pitakpol S, Diregpoke S. Ondansetron vs. metoclopramide for the prevention of nausea and vomiting after gynecologic surgery. *J Med Assoc Thai* 2008;91:669-74.
 13. Sandhu T, Tanvatcharaphan P, Cheunjongkolkul V. Ondansetron vs. metoclopramide in prophylaxis of nausea and vomiting for laparoscopic cholecystectomy. *Asian J of Surgery* 2008;31:50-4.
 14. Bilgin TE, Birbicer H, Ozer Z, Doruk N, Tok E, Oral U. A comparative study of the antiemetic efficacy of dexamethasone, ondansetron, and metoclopramide in patients undergoing gynecological surgery. *Med Sci Monit* 2010;16:688-97.
 15. Chen PP, Chui PT, Gin T. Comparison of ondansetron and metoclopramide for the prevention of post-operative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:485-91.
 16. Puntigo M. The Study of Clinical Practice Guideline for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) in Potharam Hospital. *Reg 4-5 Med J* 2017;36:29-39.
 17. Pongjanyakul S, Jimarsa T, Taesiri W, Gatekhlai B, Chau-In W, Wongswadiwat M. Effectiveness of Clinical Practice Guideline for the Prevention of Post Operative Nausea and Vomiting (PONV) in Srinagarind Hospital. *Srinagarind Med J* 2015; 30: 250-55.
 18. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
 19. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al. Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993;78:21-8.

20. Bodner M, White PF. Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 1991;73:250-4.
21. Liberman MA, Howe S, Lane M. Ondansetron versus placebo for prophylaxis of nausea and vomiting in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 2000;179:60-2.
22. Eberhart LH, Morin AM, Georgieff M. Dexamethason for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomised controlled studies (German). *Anaesthesist* 2000;49:713-20.
23. Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Chang R, Yaghmour E, McCarthy RJ. Systemic metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis without Fujii's studies. *Br J Anaesth* 2012;109:688-97.
24. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anasth Analg* 2006;102:1884-98.
25. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH. Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2004;59:1078-82.

Primary Cerebellar Lymphoma in an Immunocompetent Host:

A Case Report

Somchai Insiripong¹

Patchara Ninigsarn²

Abstract Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) has been rarely found, viz. it accounts for 2- 4 % of all primary brain tumors. Furthermore, PCNSL of the cerebellum is much more rarely reported than that of the cerebrum, particularly in immunocompetent patients. Herein we presented a case of Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) confining within the cerebellum in an immunocompetent Thai man. He was a 62-year-old Thai patient who complained of gradually progressive headache and ataxia for two months without fever or weight loss. The physical examination found only ataxic gait, positive finger-to-nose test of the right side, no peripheral lymphadenopathy, and no hepatosplenomegaly. The computerized tomography (CT) and the brain's magnetic resonance imaging (MRI) showed a 2.5x3.0 cm. mass in the left cerebellum with obstructive hydrocephalus. The chest and abdomen CT showed only a few sub-centimeter lymph nodes in the chest and abdomen. The HIV antigen/antibody was tested negative. He was treated with the operation; the tumor mass was nearly entirely removed. The microscopic pathology of the mass resected was diffuse large cell lymphoma, but its specific immunophenotype could not be concluded because the study was not performed. Six courses of CHOP chemotherapy without high-dose methotrexate, and rituximab administration were the further treatment. He could tolerate chemotherapy well and survive without residual cerebellar mass. Finally, he was regularly treated with aspirin, simvastatin, and phenytoin and clinically followed for years till the date of this report writing. (*Thai Cancer J 2021;41:90-97*)

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma, Cerebellum

¹Department of General Practice, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

²Public Health Center 35 Hua Mak, Bang Kapi, Bangkok, 10240

Received 16/4/2021, Revised 02/6/2021, Accepted 29/7/2021

มะเร็งน้ำเหลืองปฐมภูมิที่สมองน้อยในผู้ที่ภูมิคุ้มกันปกติ: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

โดย สมชาย อินทศิริพงษ์¹, พชร นินิกสาร²

¹กลุ่มงานเวชปฏิบัติทั่วไป รพ.มหาราชนครราชสีมา ถนนช้างเผือก อำเภอเมือง จ. นครราชสีมา 30000

²ศูนย์บริการสาธารณสุข 35 หัวหมาก แขวงหัวหมาก เขตบางกะปิ กรุงเทพมหานคร 10240

บทคัดย่อ มะเร็งน้ำเหลืองปฐมภูมิที่ระบบประสาทส่วนกลาง หรือ primary central nervous system lymphoma เป็นโรคที่พบได้น้อยเพียง ร้อยละ 2-4 ของเนื้องอกปฐมภูมิของสมองทั้งหมดโดยเฉพาะ มะเร็งน้ำเหลืองปฐมภูมิที่ส่วนสมองน้อย หาได้ยากมากเมื่อเทียบกับมะเร็งน้ำเหลืองปฐมภูมิที่พบที่สมองใหญ่ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติ ในที่นี้จะนำเสนอผู้ป่วยชายไทยอายุ 62 ปี ภูมิคุ้มกันปกติ เป็นมะเร็งน้ำเหลืองที่สมองน้อย ชนิดที่ไม่ใช่ฮ็อดจกิน ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะ ร่วมกับอาการเดินเซ มากขึ้นเรื่อย ๆ อย่างช้า ๆ ภายในเวลา 2 เดือน ไม่มีไข้ น้ำหนักไม่ลด ตรวจร่างกาย พบเพียงอาการเดินเซ ตรวจ finger-to-nose ให้ผลบวกทางซีกขวา ไม่พบต่อน้ำเหลืองโต ตับและม้ามไม่โต ตรวจสมองด้วยการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging : MRI) พบเนื้องอกขนาด 2.5x3.0 ซม. ที่สมองน้อยซีกซ้าย ร่วมกับภาวะโพรงสมองคั่งน้ำแบบอุดกั้น ส่วนเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของทรวงอกและช่องท้อง พบต่อน้ำเหลืองขนาดเล็ก ๆ อีกเล็กน้อย ตรวจเชื้อ HIV ไม่พบทั้ง แอนติเจนและแอนติบอดี ให้การรักษา ก่อนเนื้องอกโดยการผ่าตัดได้เกือบทั้งหมด ซึ่งผลขึ้นเนื่อพบว่าเป็นมะเร็งน้ำเหลืองแบบ diffuse large cell แต่ไม่สามารถระบุรายละเอียดชนิดย่อยกว่านั้นได้เพราะไม่ได้ทำการตรวจย้อม ด้วยวิธี immunophenotyping ทำการรักษาต่อด้วยยาเคมีบำบัดชุด CHOP 6 ครั้ง รวมด้วยยา rituximab โดยไม่มี methotrexate ในขนาดสูง ผู้ป่วยสามารถทนยาเคมีบำบัดได้ดี รวมทั้งมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นโดยไม่เหลือร่องรอยของโรคในส่วนของสมองน้อยอีก สุดท้ายผู้ป่วยได้รับการรักษาต่อเนื่องด้วยยา aspirin, simvastatin และ phenytoin อีกทั้งยังมารับการตรวจรักษาอย่างสม่ำเสมอจนกระทั่งปัจจุบัน (วารสารโรคมะเร็ง 2564;41:90-97)

คำสำคัญ: มะเร็งน้ำเหลืองชนิดไม่ใช่ฮ็อดจกิน , สมองน้อย

Introduction

The central nervous system (CNS) may be involved by Non-Hodgkin's lymphoma (NHL), one of common neoplastic diseases of the lymphoid tissue. It can be one part of disseminated disease, secondary CNS lymphoma, or can be found as the only one site of the extra-nodal NHL, the so called primary central nervous system lymphoma (PCNSL) which is responsible for less than 3% of all extra-nodal NHL¹ meanwhile it accounts for 2-4% of all primary brain tumors^{2,3}. Although PCNSL is generally

considered the rare entity, its incidence is found gradually increased in the elderly, aged more than 65 years although it remains stable in other age groups and it can be found in either immunocompetent or immunocompromised hosts⁴. Its clinical and neurological presentations are non-specific, vary greatly depending on the location of primary lesion⁵, around 50-70% may have personality change and cognitive impairment and less than half of cases may have symptoms and/or signs of increased intracranial pressure such as headache and vomiting⁶. PCNSL

generally has low tendency for systemic dissemination⁷ but it rapidly progresses and has overall survival of 1.5 months if untreated compared with 2.2 months of the secondary CNS lymphoma after the diagnosis⁸. The most common location of PCNSL within the brain is the cerebrum especially the frontal region⁹ and other less common sites include the basal ganglia, corpus callosum, and fornix¹⁰. In contrast, PCNSL confining within the cerebellum in immunocompetent patients has been occasionally reported worldwide^{5,11-15} including in Thailand¹⁶. Herein we reported another case of PCNSL diagnosed in the cerebellum of a Thai patient who could survive more than five years after the diagnosis.

Case Report

A 62-year-old Thai man complained of gradually progressive headache, occasional vomiting and ataxia for two months. He had no fever, no weight loss, and no convulsion. The general physical examination revealed BP 180/95 mmHg, the temperature 37.1 degree Celsius, no palpable peripheral lymphadenopathy and no hepatosplenomegaly. The neurological examination showed ataxic gait and impaired finger-to-nose test of the right side but no nystagmus.

The blood investigations included: Hct 44.0 %, WBC 12,500/mm³, N 82.9%, L 11.6%, M 5.2%, platelet 377,000/mm³, FBS 98.0 mg%, BUN 15 mg%, creatinine 0.89 mg%, AST 36 U/L, ALT 44 U/L, alkaline phosphatase 64 U/L

(normal 35-110), albumin 4.3 g%, globulin 3.1 g%, Ca 9.7mg%, P 4.3 mg%, LDH 397 U/L (normal 240-480), HIV antigen /antibody, anti-HCV and HBsAg-all negative, CA 19-9 8.4 U/mL (normal 0-37), CEA 0.63 ng/mL (normal 0-15), alpha fetoprotein 2.41 ng/mL (normal 0-12)

The computerized tomography (CT) of the brain revealed a 2.5x3.0 cm hypodense mass in the left cerebellar hemisphere with pressure effect and shift of the fourth ventricle to the right side and the obstructive hydrocephalus, low grade tumor is possible. And the magnetic resonance imaging (MRI) of the brain confirmed the ill-defined mass occupying at the left cerebellum which showed low signal intensity on T1W, isosignal intensity on T2W, restriction on density DWI and homogeneous enhancement on post Gd, measured about 3.1x4.1x2.4 cm. The medial portion of this mass showed low signal intensity on T2W, DWI and susceptibility artifact on SWI, suspected of hemorrhage. Pressure effect of this mass to the 4th ventricle and the brain stem was seen. Obstructive hydrocephalus was noted. Impression: Suspected of bleeding tumor, possibly primary brain tumor or single brain metastasis at the left cerebellum, causing pressure effect to the 4th ventricle and brain stem.

The suboccipital craniectomy with ventriculostomy was performed and the nearly entire tumor mass could be removed. The microscopic pathology of the tumor was found to be non-Hodgkin's lymphoma (NHL), diffuse

large cell type. However the immunophenotyping study was not performed, hence specific subtype of NHL could not be stated.

The CT of the chest and the abdomen showed few small subcentimeter lymph nodes at the AP window, pre-carinal and peri-aortic regions, no hepato-splenomegaly. The diagnosis of primary cerebellar NHL was finally concluded. After the tumor mass was nearly totally removed, six courses of intravenous chemotherapy regimen containing cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP), without high-dose methotrexate and rituximab administration were sequentially added. He could tolerate the regimen well. After treatments, the patient could walk much better whereas the residual tumor mass completely disappeared on the new CT scan. He was followed with regular oral medications including aspirin, simvastatin, and phenytoin. He could walk without headache, ataxia or convulsion. No relapse of a tumor mass at the old location or new lesion on the successive CT brain scans was detected, peripheral lymph nodes or hepatosplenomegaly were not found on the physical examination and the serum LDH was within the reference level thorough the long course of follow-up. He was still alive up to five years after the diagnosis till the date of this report written.

Discussion

The cerebellar ataxia in our case was presumed to be directly associated with the tumor

mass of lymphoma in the cerebellum itself, it is not just the paraneoplastic cerebellar degeneration due to various auto-antibodies against antigens on neurological cells that are also presented by tumor cells. It has been hardly found in a case of NHL of the stomach¹⁷ and the neck lymph node¹⁸. And the patient clinically had good recovery after the tumor mass removal followed by systemic chemotherapy. And although the immunophenotyping study was not performed in our case, NHL was much more likely than Hodgkin's lymphoma because almost all cases of primary cerebellar lymphoma are NHL, opposed to Hodgkin's lymphoma that has been hardly found in the cerebellum^{19,20}.

For PCNSL, patients mostly were found to have hyper- or iso-attenuated lesions on the computerized tomography while our patient showed hypodense lesion. In contrast, on MRI, our case was found to have the lesion with low signal intensity on T1 weighted, and isosignal intensity on T2 weighted with homogeneous enhancement that was consistent with the findings of lymphoma mass²¹. And in immunocompetent patients, 70 % of cases with PCNSL have single lesion on imaging²². However, the definite diagnosis always needs tissue pathology of the lesion that is considered the standard for the diagnosis of PCNSL²³. In most cases of PCNSL, the pathology is diffuse large B-cell lymphoma, opposed to T cell lymphoma that has been rarely found²⁴⁻²⁸. With

the chemotherapy, the median survival of the patients with PCNSL was found increased from 12.5 months in 1970 to 26 months in 2010 particularly in the group with less than 70 years of age²⁹. Our patient could survive up to five years after the operation and chemotherapy although the regimen contained only CHOP, not including high-dose methotrexate³⁰ or rituximab³¹.

In the study of 87 patients with PCNSL in Southern Thailand, only one had a lesion in the cerebellum. And their overall median survival was 7 months whereas their 1-, 2-, and 5-year survival rates were 29%, 21.5%, and 4.6%, respectively. In addition, the median survival in the palliative group was 1 month compared with 2, 7 and 15 months in the chemotherapy, brain radiotherapy and the combined treatment group, respectively³². In another study, the median

survival was 17 months for a group of chemotherapy which consisted of high-dose methotrexate with/without cytarabine³³. Our case seemed to survive quite long after treatment with CHOP regimen. However it needs further controlled studies before making any conclusion.

Conclusion

A case of diffuse large cell lymphoma exclusively confining in the cerebellum in an immunocompetent Thai man was reported. It is a very rare entity and found far less commonly than lymphoma in the cerebrum. The tumor mass was nearly entirely removed with surgery followed by six cycles of CHOP chemotherapy without high-dose methotrexate. He was able to walk with normal gait and survive up to five years until this report was written.



Figure 1 The imaging showed a solitary mass occupying a half of the left cerebellar hemisphere.

References

1. Lal A, Bhurgri Y, Vaziri I, Rizvi NB, Sadaf A, Sartajuddin S, et al. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas -a retrospective review of clinic-pathologic features and outcomes in comparison with nodal non-Hodgkin's lymphomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9:453-8.
2. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro Oncol* 2006;8:27-37.
3. Hochberg FH, Batchelor T, Loeffler JS. Clinical presentation, pathologic features, and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham MA, 2008.
4. Shields M, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the US. *Br J Haematol* 2016;174:417-24.
5. Galarza Fortuna GM, Dvir K, Febres-Aldana C, Schwartz M, Medina AM. Primary central nervous system lymphoma in an immunocompetent patient presenting as multiple cerebellar lesions: a case report and review of literature. *Investing Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619893548. doi:10.1177/2324709619893548.
6. Von Baumgarten L, Illerhaus G, Korfel A, Schlegel U, Deckert M, Dreyling M. The diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma: An interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:419-26.
7. Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol* 2013;9:317-27.
8. Green K, Hogg JP. Cancer, central nervous system lymphoma. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545145>.
9. Mufti ST, Baeesa SS, Al-Maghrabi JA. Primary intracranial lymphomas. *Asian J Neurosurg* 2016;11:232-9.
10. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92:261-6.
11. White BE, Rothfleisch S. Primary cerebellar lymphoma: a case report. *Neurol* 1968;18:582-6.
12. Li W, Li Y, Su C, Yu H, Hu G, Lu Y. Diffuse large B-cell lymphoma of cerebellum five months after left atrial myxoma resection in an old woman. *J Med Coll PLA* 2010;25:313-6.
13. Datta A, Gupta A, Choudhury KB, Dhyani A, Majumdar A. Primary cerebellar B cell lymphoma: a case report. *Int J Case Rep Images* 2013;4:498-501.
14. Ghannam M, Mansour S, Jumah F, Berry B, Beard A. Cerebellar large B-cell lymphoma: a case report. *J Med Case Rep* 2018; 12: 341. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1880-z>.
15. Beraldo GL, Brito ABC, Delamain MT, De Souza CA, Lima CSP, Bonfitto JFL, et al. Primary infratentorial diffuse large B-cell lymphoma: a challenging diagnosis in an immunocompetent patient. *Rev Assoc Med Bras* 2019;65:136-40.

16. Insiripong S, Sathaporntheera P, Tung kaserirak C. Primary cerebellar non-Hodgkin's lymphoma in non-HIV patient: The rare extranodal lymphoma. *Maharat Nakhon Ratchasima Med J* 2011;35:129-33.
17. Lakshmaiah KC, Viveka BK, Anil Kumar N, Saini ML, Sinha S, Saini KS. Gastric diffuse large B cell lymphoma presenting as paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of literature. *J Egypt Natl Canc Inst* 2013;2:231-5.
18. Khan N. Paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with anaplastic non-Hodgkin's lymphoma. *BMJ Case Rep* 2018; 2018:bcr2017224100. doi: 10.1136/bcr-2017-224100.
19. Hwang CY, Song YJ, Kim DC, Choi SS, Choi YM, Kim KU. Cerebellar Hodgkin's lymphoma. *J Korean Neurosurg Soc* 2007; 42:149-52.
20. Sanz A, Montero A, Salas S, Amaya E, Rodriguez G, Magallon R, et al. Cerebellar involvement in Hodgkin's lymphoma: an atypical site of relapse. *Clin Transl Oncol* 2010;12:453-5.
21. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: Characteristic findings on traditional and advanced imaging. *Am J Neuroradiol* 2011; 32:984-92.
22. Chiavazza Pellerino A, Ferrio F, Cistaro A, Soffieti R, Ruda R. Primary central nervous system lymphomas: challenges in diagnosis and monitoring. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 3606970. doi: 10.1155/2018/3606970.
23. Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, Rubenstein JL, Josephson DA. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol* 2013; 70: 311-9. 24. Knorr JR, Ragland RL, Stone BB, Woda BA, Gelber ND. Cerebellar T-cell lymphoma: an unusual Primary intracranial neoplasm. *Neuroradiol* 1992; 35:79-81.
25. Kleopa K, Becker G, Roggendorf W, Reichmann H. Primary T-cell lymphoma of the cerebellum. a case report. *J Neuro-Oncol* 1996;27:225-30.
26. Corns R, Crocker M, Kumar A, Salisbury J, Tolias C, Sadler G, Hill M. Low grade cerebellar T-cell lymphoma: a novel response to treatment; a case report. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:1075-7.
27. McLaughlin A, Gabizon S. Primary CNS T-cell lymphoma: A case report on a solitary cerebellar lesion and review of current relevant literature. *Open J Modern Neurosurg* 2013; 3:18-22.
28. Chavez LJA, Garcia CR, Zarate MA. Primary SNC lymphoma of T cells in the cerebellum. *Arch Neuroci* 2016;21:34-8.
29. Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, DeAngelis LM, Barnholtz-sloan JS, et al. The elderly left behind: changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro Oncol* 2018; 20:687-94.
30. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, LaMarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood* 2013;122:2318-30.
31. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with

- diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
32. Sopittapan T, Tanthanathip T, Kaewborisut-sakul A. Outcome and prognostic factors of primary central nervous system lymphoma in southern Thailand. *Asian J Neurosurg* 2020; 15:560-5.
33. Niparuck P, Boonsakan P, Sutthippingkiat T, Pukiat S, Chantrathammachart P, Phusanti S, et al. Treatment outcome and prognostic factors in primary central nervous system lymphoma. *Diagn Pathol* 2019;14:56. doi.org/10.1186/s13000-0190833-1.

Noninvasive Breast Carcinoma Detected on Screening as Sonographic

Focally Thick Duct: A Case Report with Histological Correlation

Anggraeni Ayu Rengganis¹

Warisa Tantidolthanes³

Pichet Sampatanukul^{1,2,3}

Adhisabandh Chulakadabba^{2,5}

Darunee Boonjunwetwat^{2,4}

Abstract Most non-invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast is detected by imaging on screening. It is usually viewed as fine, linear, and pleomorphic microcalcification in mammography. The sonographic feature of DCIS is not established in the BI-RADS synopsis. The authors report a case of DCIS that was operated due to a focally thick duct with two branching on ultrasound images and malignant cells revealed in aspiration biopsy cytology. The abnormality was noted in the upper outer quadrant of her left breast. She was 64 years old at the onset. Left mastectomy was done, and histopathology proved that the focally thick duct image was DCIS of high grade. The patient had an uneventful consequence and doing well until present at the time of report for more than four years. The taken messages are as follows. Non-invasive breast carcinoma could manifest primarily as focally thick duct lesions by sonography. When aspiration biopsy cytology found malignant cells from a thickened duct lesion, DCIS entered the differential diagnosis. By correlation between ultrasound imaging and histology, a branching duct in imaging is an array of several non-invasive duct structures placed in fibrous band-like tissue, not a single neoplastic duct with the lengthwise lumen and thick wall. Finally, breast ultrasonography is necessary for breast cancer screenings, mainly to visualize ductal features, since mammograms and other modalities can not demonstrate the morphology of thickened ducts. (*Thai Cancer J 2021;41:98-103*)

Keywords: DCIS, ductal carcinoma in situ, focally thick duct, ductal changes, breast, sonography, ultrasound, fine needle aspiration, FNA

¹Master Degree Program in Health Development, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand

²The Queen Sirikit Centre for Breast Cancer, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Thailand

³Department of Pathology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Thailand

⁴Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand

⁵Department of Surgery, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Thailand

มะเร็งเต้านมระยะก่อนลุกลามตรวจพบโดยคัดกรองแสดงรอยโรคท่อนมหนาในภาพ

อุตราชาวด์: รายงานผู้ป่วยโดยเทียบเคียงกับพยาธิวิทยาเนื้อเยื่อ

โดย แองเกรนี อารีเย เรงกานิส¹, พิเชฐ สัมปทานกุล^{1,2,3}, ดร.ณิ บุญยืนเวทวัฒน์^{2,4},
 วิชา ตันติตลธเนศ¹, อธิศพันธุ์ จุลกัทพิพะ^{2,5}

¹หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิตการพัฒนาศึกษาภาพ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ²ศูนย์สิริกิติ์บรมราชินีนาถ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, ³ฝ่ายพยาธิวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, ⁴ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ⁵ฝ่ายสัลยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมระยะก่อนลุกลามส่วนใหญ่มักพบโดยการตรวจทางรังสีวิทยาหรือแมมโมแกรม โดยพบลักษณะของหินปูนขนาดเล็กที่มีรูปลักษณะคล้ายผง อยู่เป็นสาย และหลากหลายฐาน ซึ่งพบในภาพรังสีเอกซเรย์ ขณะที่การพบในภาพอุตราชาวด์หรือการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงไม่มีการระบุในระบบการรายงานของ BI-RADS ผู้นิพนธ์รายงานผู้ป่วย 1 ราย อายุ 64 ปีที่ได้รับการผ่าตัดเนื่องจากตรวจอุตราชาวด์พบลักษณะท่อนมหนาแยกเป็นสองกิ่งบริเวณเต้านมซ้าย ร่วมกับการพบเซลล์มะเร็งจากการเจาะดูดออกมาตรวจทางเซลล์วิทยา ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเต้านมข้างซ้ายออกทั้งหมด ผลทางพยาธิวิทยาให้การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามชนิดเกรดสูง ตรงกันกับตำแหน่งของท่อนมหนาตัวและแตกกิ่งก้านที่ปรากฏในภาพอุตราชาวด์ การผ่าตัดและหลังผ่าตัดเป็นไปได้อย่างดี ผู้ป่วยมีความเป็นอยู่ที่ดีและสุขสบายจนถึงปัจจุบัน ซึ่งได้ติดตามอาการมาตลอดเป็นระยะมา 4 ปี สิ่งที่ได้เรียนรู้คือ มะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามแสดงออกโดยการพบท่อนมหนาในภาพอุตราชาวด์เป็นลักษณะนำได้ การตรวจเซลล์วิทยาโดยเจาะดูดด้วยเข็มเล็กตรงที่เป็นท่อนมเมื่อพบเซลล์มะเร็งควรต้องคิดถึงมะเร็งเต้านมในระยะที่ยังไม่ลุกลามด้วย นอกจากนี้ลักษณะของสิ่งที่เห็นเป็นท่อนมในภาพอุตราชาวด์ เมื่อเทียบเคียงกับภาพในการตรวจพยาธิวิทยาเนื้อเยื่อ พบว่าไม่ได้เป็นท่อเดี่ยวที่มีโพรงและผนังของท่อในแนวยาวตลอดลำ แต่เป็นกลุ่มของโครงสร้างท่อนมที่มีเซลล์มะเร็งคาวางตัวอยู่ในเนื้อเยื่อไฟบรัสที่เป็นแนวยาวเพราะฉะนั้นการตรวจอุตราชาวด์จึงมีความจำเป็นในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะการดูลักษณะท่อนมหนา ซึ่งการตรวจแมมโมแกรมและการตรวจโดยเทคนิคอื่นไม่สามารถแสดงลักษณะนี้ได้ (วารสารโรคมะเร็ง 2564;41:98-103)

คำสำคัญ: ท่อนมหนา อุตราชาวด์เต้านม มะเร็งเต้านมระยะก่อนลุกลาม การเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก

Introduction

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is accepted as a precursor to develop invasive breast cancer in the future¹. Therefore, it has been aimed to search in breast screening but can only be occasionally found at this stage. Most breast screenings disclose breast cancers as small invasive carcinoma. There are two types of DCIS; the high-grade type

often contains minute calcium particles and sometimes can be detected by mammography², the low-grade type usually is disguised. As adjunct, ultrasound has appeared as a promising modality on breast cancer detection to detect any ductal abnormality³. Focally thick ducts on ultrasound image could be a sign for DCIS particularly if

happen along with microcalcification^{4,5}. The authors report herein a case with this circumstance to emphasize the importance of examining a focally thick duct lesion on sonography and to present its correlated architecture on histology.

Case report

A 64-year-old woman had been attending the annually mammographic screening for many years since excisions of fibroadenomas in both her breasts. The screenings were well till recently that abnormal microcalcification was detected in

her left upper mid breast. The ultrasound study found regionally thickened ducts, extent about 1.2x0.6x1.2 cm, corresponding to the area of punctate microcalcification in the mammogram. The sonographic focally thick duct was described as an area of tubal structure of ducts with branching and thickened wall (Fig. 1). No feeding vascularity was demonstrable, and calcification was not clearly shown. The fine-needle aspiration biopsy had been done and revealed scattered groups and dispersal of malignant cells (Fig. 2).

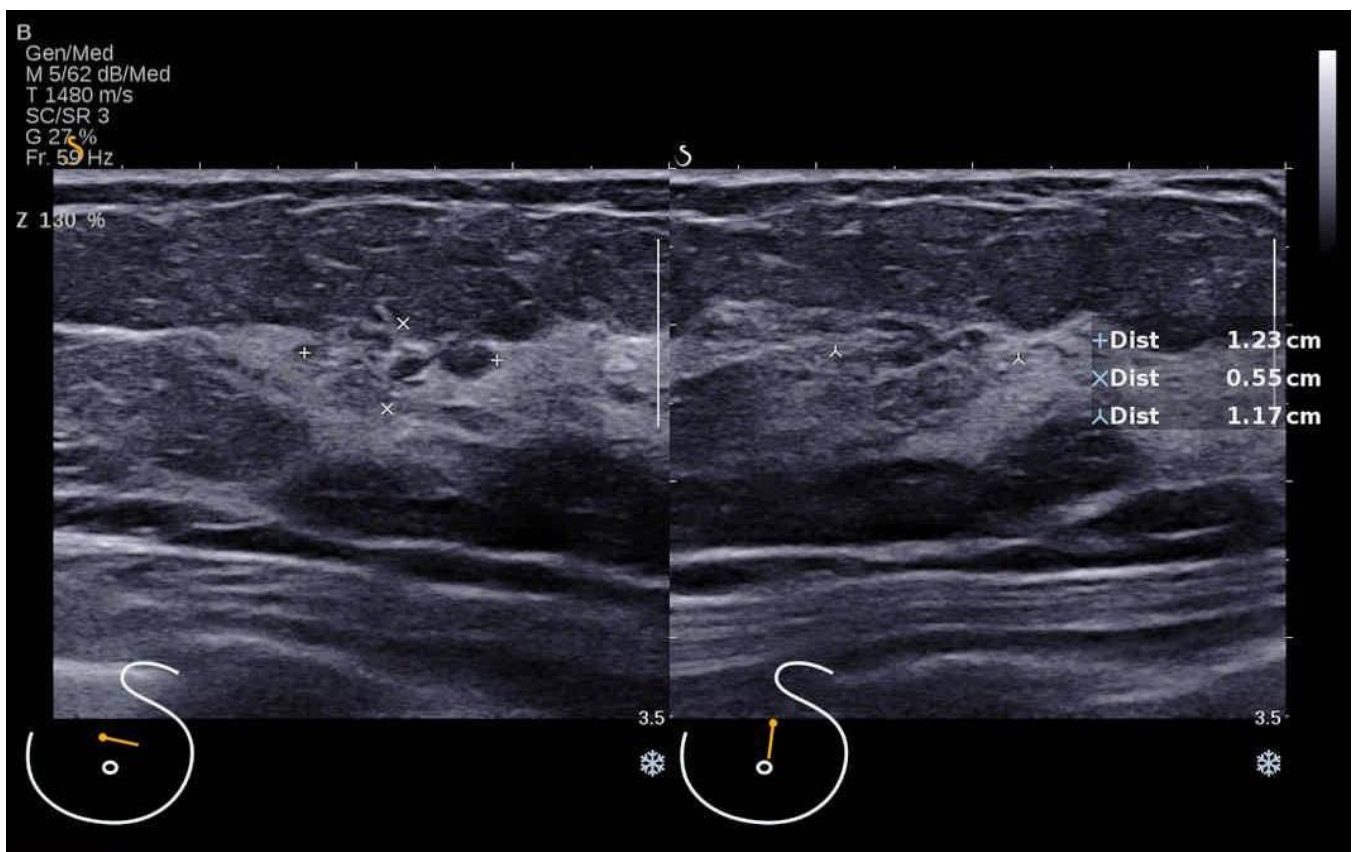


Figure 1 Sonography showing an area of thickened ducts without vascularity, size about 1.2x0.6x1.2 cm.

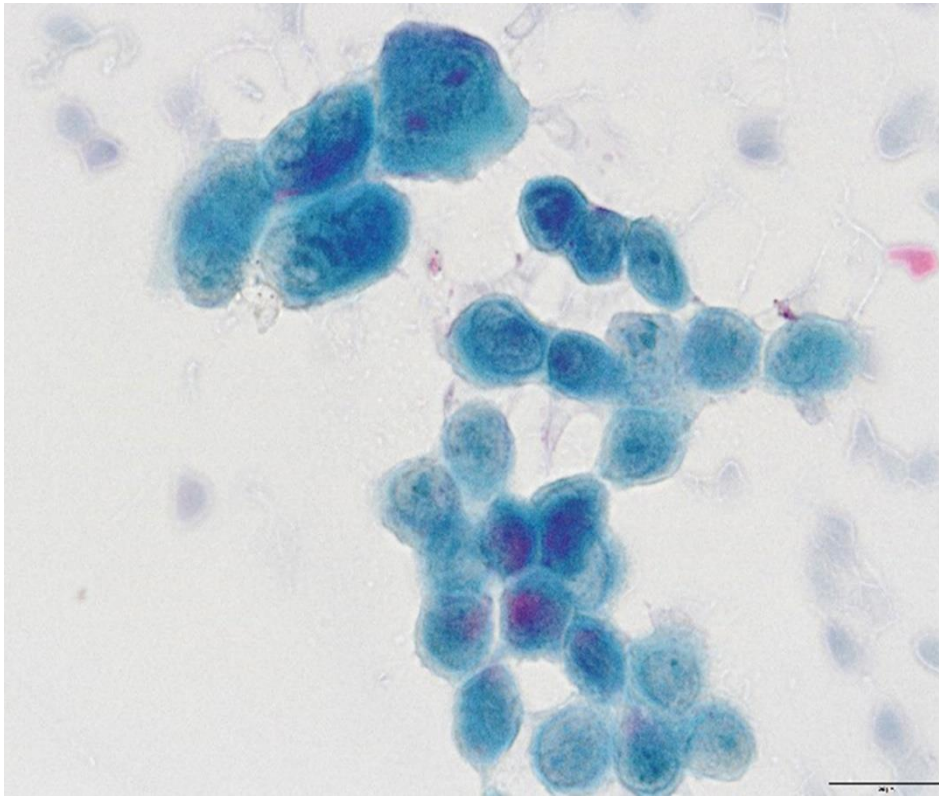


Figure 2 Cytology revealing malignant cells with high grade nuclear pleomorphism.
(Pap stain, 600x original magnification)

She had a mastectomy as radical treatment with uneventful consequence. The histopathology was diagnosed with high-grade DCIS manifested as groups of DCIS ducts placed in branching fibrous arrays similar to the image (Fig.

3). The ducts are lined with high-grade malignant cells with comedo necrosis (Fig. 4). She continues follow-ups and being well by the time of this report.

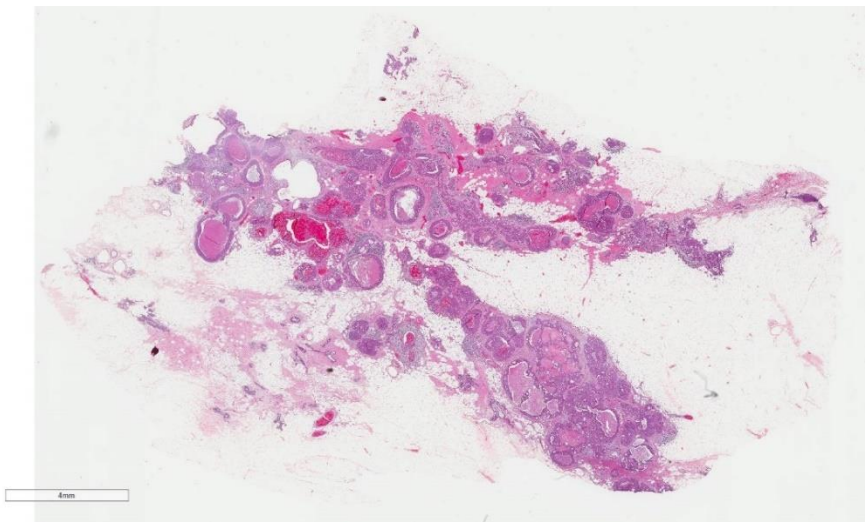


Figure 3 Whole mount histology section revealing the identical configuration of the focal area of thickened ducts.

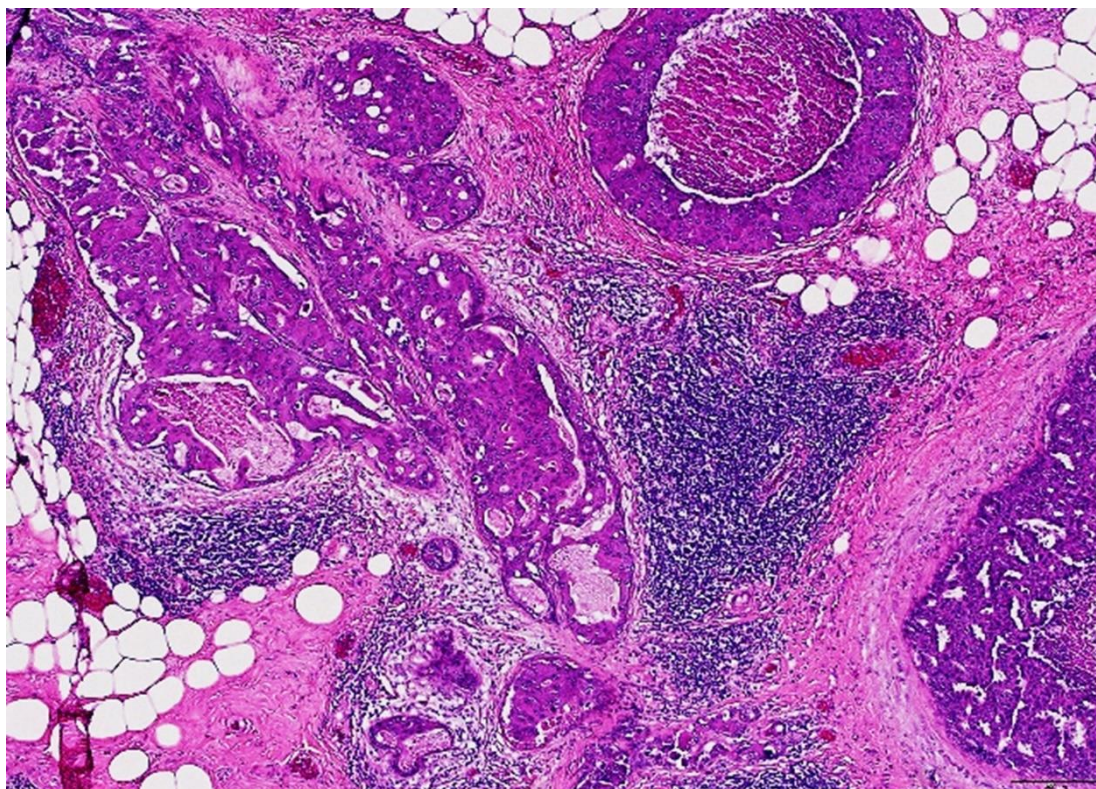


Figure 4 Histology illustrating high-grade DCIS with comedonecrosis and elongate duct structure with neoplastic cells filled space. The DCIS ducts are placed in a fibrous band. (H&E, 40x original magnification)

Discussion

Ductal carcinoma in situ (DCIS), as a spectrum of non-invasive breast cancer, involves the duct and/or identifiable lobules which still surrounded by a normal basement membrane¹. According to the BI-RADS synopsis, DCIS is manifested as pleomorphic microcalcification in a mammogram². However, as an adjunct tool on breast malignancy diagnosis, ultrasound can show a broad variety form of DCIS findings, including abnormality in the duct, so-called focally thick duct^{4,5}. In this study, the ultrasound was able to capture the tubular-shaped duct lesion that was high-grade DCIS diagnosed by histopathology. Recognition of focally thick duct lesions in ultrasound, thus, can seize suspected DCIS^{4,5}.

The term of focally thick duct is used herein to describe tubular structures visualized by sonography at the peripheral area that normal breast ducts should taper and are not visible along its course. When an area of tubular structures, like this reported case, is visualized outside the sub-nipple location and/or with a diameter larger than 2 mm. should be considered abnormal³. Focally thick duct lesions encompass sub-centimeter to several centimeters lengthwise of breast ducts that look thickened by using ultrasound⁵. For a non-palpable breast lesion, a diagnosis needs integrated criteria of sonographic imaging together with fine-needle aspiration cytology⁶. At King Chulalongkorn Memorial Hospital, radiologists have traditionally performed fine-needle biopsy

by vacuum-assisted at abnormal nonpalpable lesions with ultrasound guidance. When cytology shows malignant cells like in this reported case, a diagnosis as probable DCIS is merited.

Usually, it is viewed as a focally thick duct as a single duct structure, but the presented DCIS case has shown that it is an array of several ducts-structures of DCIS that are placed in fibrous band-like tissue. On correlation, the mixed echogenicity that contributes to the boundary or so-called wall of the duct may be a clue for the possibility of a periductal event. To examine ductal abnormality, high-resolution ultrasound has gained acceptance as a standard tool that can replace ductography³. Notably, ultrasonography is necessitated in breast cancer screenings since mammograms, and other modalities cannot visualize the ductal system.

In conclusion, the concept of the focally thick duct as a ductal change in ultrasound finding is essential to detect DCIS. Focally thick ducts might be a manifestation of arrays of several non-invasive carcinoma ducts-structure placed in fibrous band-like tissue.

Acknowledgment

The authors would like thanks to the Dean of Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, and the Director of the King Chulalongkorn Memorial Hospital, Red Cross Society of Thailand, for the support and allowance.

References

1. Schnitt SJ, Collins LC. Intraductal Proliferative Lesions: Usual Ductal Hyper-

plasia, Atypical Ductal Hyperplasia, and Ductal Carcinoma in Situ. Biopsy interpretation of the breast. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 69-93.

2. D'Orsi CJ. Imaging for the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;41:214-7.
3. Ferris-James DM, Iuanow E, Mehta TS, Shaheen RM, Slanetz PJ. Imaging Approaches to Diagnosis and Management of Common Ductal Abnormalities. RadioGraphics 2012;32:1009-30.
4. Watanabe T, Yamaguchi T, Tsunoda H, Kaoku S, Tohno E, Yasuda H, et al. Ultrasound Image Classification of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Analysis of 705 DCIS Lesions. Ultrasound Med Biol 2017;43:918-25.
5. Boonjunwetwat D, Chyutipraiwan U, Sampatanukul P, Chatamra K. Sensitivity of mammography and ultrasonography on detecting abnormal findings of ductal carcinoma in situ. J Med Assoc Thai 2007;90:539-45.
6. Sampatanukul P, Boonjunwetwat D, Thanakit V, Pak-Art P. Integrated criteria of fine-needle aspiration cytology and radiological imaging for verification of breast cancer in nonpalpable lesions. J Med Assoc Thai 2006;89:236-41.



THAI CANCER JOURNAL (Print ISSN:0125-2238,Online ISSN:2730-2237) is an open access, peer-reviewed journal with broad scope covering all areas of cancer research, especially novel concepts, new methods, new regimens, new therapeutic agents, and alternative approaches for early detection and intervention of cancer.

Publication Frequency 3 issues per year

- No.1 January- April
- No.2 May-August
- No.3 September-December

Types of articles:

- Original Articles
- Review Articles

Once received, all papers will be subject to peer review by experts in the field. Every manuscript is assessed in a double-blinded review in which the author's identity is not revealed to the reviewers. We encourage authors to submit the names of five referees suitable to review the work to aid in the peer review process. We aim to review all papers within 4-8 weeks and if accepted the paper will appear in the next available issue of the journal.

Author Guidelines

- **Original Articles** are written in chapters or sections in sequence which includes the abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, conclusion, acknowledgments, and references and should be no more than 15 pages.
- **Review Articles** should provide new knowledge, unusual characteristic profiles, interesting findings that readers can apply, or a situation analysis of diseases, and consist of the abstract, introduction, knowledge or information

relating to the matter, and should discuss, analyze and conclude up-to-date references.

Case Report should show one of the following: Unreported or unusual side effects or adverse interactions involving medications

- **Titles** should be short and specific, comprehensive and comply with the objectives and context. Titles must be in both Thai and English language.
- **Author's names** should include the name and last name (no title), and the institutional affiliation in both Thai and English. In case of multiple authors, the name should be listed according to their contribution to the article. Put the number in superscript format after the last name of each contributing author which is linked to the institutional affiliation as well as provide the corresponding author's name with email address and phone number for correspondences.
- **Main Content** should be in Thai/English language and the language used should be easy to understand, concise, and clear to help readers understand. If abbreviations are used, the complete term should be introduced for the first time in the main text.
- **Abstracts** are a brief summary of a published article, particularly with key messages and statistical numbers. Language should be concise with complete sentences and writing in prose. The length should no more than 15 sentences and include objectives, materials and methods, results, and discussion or suggestions (in brief). No footnotes are referred. The abstract must be in both Thai and English language.
- **Introductions** introduce the background and the importance of the research including literature reviews of related works and the research objectives.
- **Materials and Methods** describe the research methodology including data sources, data collection, data sampling, and research tools, as well as data analysis and statistical principles applied.

- **Results** explain the research findings by providing research evidence and information as well as interpreting the results of the findings or analysis.
- **Discussions** criticize and discuss whether the results were obtained as intended or not, and refer to theories or any studies of those involved.
- **Conclusions (if any)** summarize the relevant research articles and suggest for recommendations for further work.
- **Acknowledgements.** *Acknowledgements* of people, grants, funds etc should be included in a section just before the references. The names of funding agencies, scholarships etc should be written in full.
- **Tables.** *Tables* should be typed on separate pages and numbered using Arabic numerals with a caption written in normal text. For example: ‘**Table 3** Characterization data for complexes 1-3.’ The table **must** also be cited in the text. Footnotes to the table should be included where necessary as superscript lower case letters with the text in Times New Roman, 9 pt (example: ^aAt 298 K). References to previous work presented in the table should also be included in the footnotes.
- **Figures, schemes and illustrations.** *Graphics* such as figures, schemes and illustrations should be placed on separate pages or in the text and numbered using Arabic numerals. As with tables the figure captions must be written in normal text and must be cited in the text. Other points to consider include
- **References**

Authors are responsible for the accuracy of the references which should be written in Vancouver referencing style.

Each piece of work which is cited in your text should have a unique number. The first citation starts at number 1 and works are assigned further in numeric order of citation. If, in your text, you cite a piece of work more than once, the same citation number should be used.

In case of an international journal, please use the abbreviated name according to Index Medicus. Any mistakes on references will delay the submission process due to the additional details requested from authors to comply with the rules.

Referencing Format (please notice the punctuation marks in the examples)

-Journal Articles

Numeric order. Authors' Names (Surnames and Initials). Title of the Article. Abbreviated Journal Name. Year of Publication; Journal Volume: First page - Last page.

In case there are more than 6 authors, the first 6 authors are listed, followed by et al.

Example:

Fischl MA, Dickinson GM, Scott GB. Evaluation of Heterosexual partners, children and household contacts of adults with AIDS. JAMA 1987;257:640-4.

Textbooks and handbooks divided into 2 types

Book

Numeric order. Authors' Names (Surnames and Initials). Book Title. Edition. City of Publication: Publisher; Year of Publication.

Example:

Toman K. Tuberculosis case-finding and chemo-therapy. Geneva: World Health Organization; 1979.

1.Book chapters chapter in an edited book

Numeric order. Authors' Names. Chapter Title. In; (Editors' Names), Editor. Book Title. Edition. City of Publication: Publisher; Year of Publication. First page - Last page

Example:

Nelson SA, Warschow. Protozoa and worms. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. Dermatology. 3th ed. New York: Elsevier; 2012. p. 1391-421.

Conference proceeding

Numeric order. Editors' Names, Editor(s). Title. Conference Name; Conference Date; Conference Venue. City of Publication: Publisher; Year of Publication.

Example:

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology.Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Conference article

Numeric order. Author's Name. Title. In: editor's name, editor. Meeting name; Meeting date; Meeting place, Meeting City. City of Publication: Year of publication. p. First page-last page.

Example:

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Thesis

Numeric order. Author's Name. Title [Thesis Type/ Degree]. City of Publication: University; Year of Graduation. Number of pages.

Example:

O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne: Monash University; 2006. 439 p.

Electronic documents

Electronic Journal

Numeric order. Author's Name. Title. Journal Name [Media type]. Publication Year [Retrieved/ Cited Date]; volume: First page - Last page. Access/ Available from: [https://](https://.....)

Example:

Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in Tuberculosis patients. J Res Med Sci [internet]. 2013 [cited 2013 Nov 5];18:52-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719227/>

Electronic Books or Articles

Numeric order. Author's Name. Title [Type of media]. Printed city. Publisher; Publication Year [Retrieved / cited Year, Month, Date]. Number of Pages. Source / Available from: [https://](https://.....)

Example:

Merlis M, Gould D, Mahato B. Rising out-of-pocket spending for medical care: a growing strain on family budgets [Internet]. New York: Commonwealth Fund; 2006 Feb [cited 2006 Oct 2]. 23 p. Available from: https://www.cmf.org/usr_doc/Merlis_risingoopspending_887.pdf

Submit a manuscript

To submit a manuscript with TCJ, the author should submit a manuscript via the Thai Cancer Journal website: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ> or E-Mail: thaicancerj@gmail.com

Manuscript format should be done using MS-Word program. The font type should be Cordia New, size 16. Using decimals, one or two decimal points can be accepted. Therefore, please use the same format of decimal numbers for the whole document. References should be in English

Illustrations, diagrams or images must use black ink color on coated papers. Photos should be in presentation files or using black and white postcards. The description should be written separately. Do not write it on the image.

- **Acceptance**

After manuscript submission is complete, the editorial team will notify the author and send the manuscript to 2 experts for peer-review.

The editorial team will inform the authors if the manuscript is considered for publication or not.

Contact :Ratchanoo Subannajui (Assistant Manager)

Tel :+66 202 6800 ext.1424

E-mail:thaicancerj@gmail.com

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

วารสารโรคมะเร็งเป็นวารสารวิชาการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัย ด้านโรคมะเร็งหรือเรื่องที่เกี่ยวข้องโดยรับตีพิมพ์บทความทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

1. ประเภทบทความ

1.1 นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

เป็นรายงานผลการศึกษา ค้นคว้าวิจัย ซึ่งต้องมีย่อประกอบดังนี้

ชื่อเรื่อง ชื่อผู้นิพนธ์ สังกัด/สถานที่ทำงาน บทคัดย่อและคำสำคัญทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ บทนำ วิธีการศึกษา ผลการศึกษา วิจารณ์ กิตติกรรมประกาศ (ถ้ามี) และเอกสารอ้างอิง ความยาวเนื้อเรื่องไม่ควรเกิน 12 หน้าพิมพ์

1.2 บทความพินิจวิชาการ (Review article)

เป็นการรวบรวมวิเคราะห์สังเคราะห์ผลเรื่องใดเรื่องหนึ่งเพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับความก้าวหน้าใหม่ๆ ของเรื่องนั้นในสถานการณ์ปัจจุบัน มีย่อประกอบดังนี้
บทคัดย่อ คำสำคัญ บทนำ สรุปและ เอกสารอ้างอิง

1.3 รายงานผู้ป่วย (Case Report)

เป็นรายงานผลการศึกษาจากผู้ป่วย ที่โรคหรือกลุ่มอาการโรคที่พบได้ไม่บ่อยหรือไม่เคยมีอาการมาก่อน หรือโรคที่มีลักษณะหรือ การดำเนินโรคที่ไม่ตรงแบบ มีบทสรุปและเสนอข้อคิดเห็นเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ได้ ควรประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้ บทนำ รายงานผู้ป่วย วิจารณ์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

2. การเตรียมต้นฉบับ

ชื่อเรื่อง ควรสั้นกะทัดรัด ให้ได้ใจความที่ครอบคลุมและตรงวัตถุประสงค์และเนื้อเรื่อง ชื่อเรื่องต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

ชื่อผู้เขียน/ผู้นิพนธ์ ให้มีชื่อผู้เขียน และคณะ รวมถึงสถานที่ปฏิบัติงาน ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

บทคัดย่อ คือการย่อเนื้อหาสำคัญเป็นประโยคสมบูรณ์ เป็นร้อยแก้วไม่แบ่งเป็นข้อๆ ความยาว ไม่เกิน 15 บรรทัด และมีส่วนประกอบคือ วัตถุประสงค์ วัสดุและวิธีการ ผลการ ดำเนินงานและวิจารณ์หรือข้อเสนอแนะ (อย่างย่อ) ไม่ต้องมีเอกสารอ้างอิง อยู่ในบทคัดย่อ บทคัดย่อต้องเขียนทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

คำสำคัญ (Keywords) ควรมี 3-5 คำ ใส่ไว้ท้ายบทคัดย่อสำหรับทำดัชนีเรื่อง (subject index)

เนื้อเรื่อง หากใช้ภาษาไทย ควรใช้ภาษาที่เข้าใจง่าย สั้น กระชับ แต่ชัดเจน ยกเว้นคำศัพท์ทางเทคนิคที่จำเป็นต้องใช้ภาษาที่อังกฤษ หรือหากมีคำย่อ ควรเขียนคำ เต็มไว้ด้วย

บทนำ อธิบายความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาที่ทำการวิจัย ศึกษาค้นคว้า งานวิจัย ของผู้อื่นที่เกี่ยวข้องวัตถุประสงค์ของการวิจัย สมมติฐาน และขอบเขตการวิจัย

วัสดุและวิธีการ อธิบายถึงวิธีการศึกษา รูปแบบ ช่วงเวลา สถานที่ การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง กลุ่ม ควบคุม เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา วิธีที่ใช้ วิธีการเก็บข้อมูลการวิเคราะห์ ตลอดจน วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลหรือการใช้หลักสถิติมาประยุกต์

ผล/ผลการศึกษา แสดงผลที่ได้จากการศึกษาอย่างชัดเจนให้ผู้อ่านอ่านและทำความเข้าใจได้ง่าย ผล ต้องสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ บรรยายเป็นร้อยแก้วในกรณีที่มีตัวเลข ไม่มาก หรือไม่ซับซ้อน ถ้าตัวเลขมากตัวแปรมากให้ใช้ตาราง และแปลความหมายของ ผลที่พบหรือวิเคราะห์จากตาราง แสดงเฉพาะที่สำคัญและเป็นประเด็นในการ วิเคราะห์ หรือเปรียบเทียบกับสมมติฐานที่วางไว้

วิจารณ์ วิจารณ์ผลการศึกษาว่าตรงกับวัตถุประสงค์หรือสมมติฐานที่ตั้งไว้หรือไม่ เหมือนหรือ แตกต่างจากงานของผู้อื่นหรือไม่อย่างไร และเหตุใดจึงเป็นเช่นนั้น เน้นเฉพาะที่สำคัญ และผลสรุปที่ได้จากการค้นพบนั้นๆ อย่า นำเนื้อหาในบทนำหรือผลมากล่าว: ข้างในบทวิจารณ์ ควรแสดงข้อเด่น ข้อด้อย ของการศึกษา(สรุปให้ตรงประเด็น) รวมทั้งข้อเสนอแนะในการศึกษาในอนาคต

สรุป สรุปให้ตรงกับผลที่ต้องการจากวัตถุประสงค์ของการศึกษา ให้ข้อเสนอแนะในการนำผลการศึกษาไปใช้หรือประเด็นปัญหาสำหรับการศึกษารั้งต่อไป

เอกสารอ้างอิง ผู้เขียนต้องรับผิดชอบในความถูกต้องของเอกสารอ้างอิง

การอ้างอิงใช้ระบบแวนคูเวอร์ (Vancouver style) โดยใส่หมายเลขเป็นตัวยก ด้านขวามือหลังข้อความหรือหลังชื่อบุคคลเจ้าของ ข้อความที่อ้างถึง เรียงตามลำดับและตรงกับที่อ้างอิงไว้ในเนื้อเรื่อง

3.แนวทางการเขียนเอกสารอ้างอิง

3.1.จากวารสาร

-รูปแบบพื้นฐาน

ลำดับที่อ้างอิง. ชื่อผู้แต่ง. ชื่อบทความ. ปีพิมพ์; ปีที่และเล่มที่ใช้ของวารสาร

หน้าแรก –หน้าสุดท้าย

ตัวอย่างเช่น

1.สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติ ฐิติคุณกร,สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์. Proliferating Cell Nuclear Antigen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: บทบาทในการพยากรณ์โรค.วารสารโรคมะเร็ง 2542;25:1-6.

2.Chariyalertsak S, Sirikulchayanonta V, Mayer D, Kopp-Schneider A, Fuerstenberger G, Marks F, et al. Aberrant cyclooxygenase isozyme expression in human intrahepatic cholangiocarcinoma. Gut 2001;48:80-6

* หากมีผู้เขียนมากกว่า 6 คน ให้ใส่ชื่อเพียง 6 คนแรกแล้วตามด้วย “et al.” ในวารสารภาษาอังกฤษ

หรือตามด้วย“และคณะ” ในวารสารภาษาไทย

* ปีที่พิมพ์ในวารสารภาษาไทยให้ใช้ปีพุทธศักราช

3.2 หนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

- ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล

ตัวอย่าง

GetzenTE. Health economics: fundamental of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

- บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประธานที่เป็นผู้นิพนธ์

ตัวอย่าง

Millares M, editor. Applied drug information: strategies for information management.

Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc.;1998.

3.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา

ตัวอย่าง

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In:Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN:Appleton and Lange;1995. p. 361-80.

สุภัทสร์ สุปงกช, จักรพันธ์ อยู่ดี, พิชญ์จิรา สงวนบุญญพงษ์. Drug Monograph. ใน: สุภัทสร์ สุปงกชและคณะ, บรรณาธิการ. คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา.กรุงเทพฯ: นิเวศรรณดาการพิมพ์; 2560. หน้า 278-80

3.4.หนังสือ proceeding ของการประชุม/สัมมนา

ตัวอย่าง

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto,Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

5. เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่นๆ

- จากวิทยานิพนธ์

ตัวอย่าง

สุภาณี เมืองคำ. ภาวะโภชนาการและการบริโภคอาหารของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาเคมีบำบัด(วิทยานิพนธ์ปริญญาโท). มหาวิทยาลัยเชียงใหม่;2551.

- จากวารสารในอินเทอร์เน็ต

ตัวอย่าง

Laporte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F. The death of biomedical journals. BMJ [serial online]. 1995;310:1387-90. Available from: <http://www.bmj.com/bmj/archive/6991ed2.htm>. Accessed September 30, 2020.

- จาก เว็บไซต์

ตัวอย่าง

Health on the net foundation. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites. Available at :<http://www.hon.ch/conduct.html>. Accessed ๗ October 12, 2020

รังษิณพดล โถทอง, วิศิษฐ์ ฉวีพจน์กำจร,ปรารธนา สติติภาวี, ศุภชัย ปิตกุลตัง. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด มะเร็งเต้านมในหญิงไทยที่อายุน้อยกว่า 45 ปี.เข้าถึงได้จาก: <https://gsbooks.gs.kku.ac.th/58/the34th/pdf/MMP8.pdf>.สืบค้นเมื่อวันที่ 12 ตุลาคม 2563

4. การส่งต้นฉบับ

ให้พิมพ์หน้าเดียว ขนาด A4 ด้วยไฟล์ Microsoft Word เท่านั้น

ใช้ตัวอักษร Angsana New ขนาด Font 16

ตาราง หรือรูปภาพต้องไม่เกิน 5 ตาราง หรือ 5 รูปภาพพร้อมทั้งอธิบายด้วยย่อ ที่ใช้ในตาราง

โดย ส่งบทความ มา ทาง E-mail:ที่ thaicancerj@gmail.com

หรือส่งมาในวารสารออนไลน์ ระบบ THAIJO 2

ที่ <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ/index>

5.กำหนดการตีพิมพ์บทความ

วารสารโรคมะเร็ง ซึ่งจัดพิมพ์ปีละ 3 ฉบับ ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์

ฉบับที่ 1 มกราคม - เมษายน

ฉบับที่ 2 พฤษภาคม – สิงหาคม

ฉบับที่ 3 กันยายน – ธันวาคม

ผู้ประสานงาน

นางสาวรัชну สุบรรณจัย

ผู้ช่วยผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

โทร: 02 202 6800 ต่อ 1424

E-Mail:thaicancerj@gmail.com