

การใช้ปัจจัยพยากรณ์โรคและปัจจัยพยากรณ์ ผลการรักษาที่เหมาะสมของมะเร็งเต้านม

นายแพทย์ ชัยยุทธ เจริญธรรม
หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยและพบได้มากขึ้นเรื่อยๆ ทั่วโลก จากพัฒนาการและการนำ
แมมโมแกรมมาใช้ตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็งในระยะแรกเริ่มร่วมกับการเข้าถึงการรักษาเสริมด้วยยาที่
มีประสิทธิภาพที่แพร่หลายส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีโอกาสหายขาดและรอดชีวิตในอัตราที่เพิ่มขึ้น
เรื่อยๆ (1) แม้ว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่ที่พบสามารถให้การรักษาหายขาดด้วยการผ่าตัดเอาก้อน
มะเร็งออกรวมกับการให้รังสีรักษาเสริมและไม่ได้ประโยชน์จากการให้ยาการรักษาเสริมใดๆ ตามมาอีกแต่
ปัญหาที่สำคัญมากที่สุดอย่างหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่มหลังการผ่าตัดคือการ
พยากรณ์โรคที่แม่นยำที่จะชี้ชัดว่าผู้ป่วยคนไหนที่จะมีโรคกลับเป็นซ้ำอย่างแน่นอนถ้าไม่หายรักษาเสริม
ซึ่งจะได้เลือกที่จะให้ยาแก่ผู้ป่วยดังกล่าวเท่านั้น แต่ด้วยข้อจำกัดของความรู้และเทคโนโลยีในการพยากรณ์
โรคที่จำเพาะกับบุคคลทำให้เราต้องเลือกที่จะให้ยาการรักษาเสริมแก่ผู้ป่วยส่วนใหญ่แทบจะทุกรายจากการ
ประเมินด้วยการใช้ปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่คุ้มค่ากับการรักษา
และเลือกให้ยาการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอโมนหรือ ยาต้าน HER-2 (trastuzumab) โดยอาศัย
ข้อมูลที่ได้จากปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา (predictive factors) ทั้งนี้เป็นที่ทราบกันดีและ
ยอมรับข้อจำกัดว่าผู้ป่วยบางรายอาจได้ยาเกินความจำเป็นและการให้ยาการรักษาเสริมก็ไม่ได้ป้องกันการ
กลับเป็นซ้ำของโรคได้ทุกราย

จากข้อจำกัดหลายประการที่กล่าวข้างต้น
ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของ tumor marker ที่จะใช้
เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคและปัจจัยพยากรณ์การ
ตอบสนองต่อการรักษาซึ่งเป็นเรื่องที่มีการศึกษา
กันอย่างมากมาย โดยเฉพาะการศึกษาในปัจจุบันที่
มุ่งเน้นมาที่การศึกษาในระดับอณูโมเลกุลและ
พันธุกรรมของเซลล์มะเร็งที่มีความละเอียดและ
ซับซ้อนผลการศึกษาปัจจัยพยากรณ์ใหม่ๆ เหล่านี้
ส่วนใหญ่แล้วยังได้ข้อสรุปถึงประโยชน์ที่จะ
สามารถนำมาใช้แทนหรือใช้เสริมกับปัจจัย

พยากรณ์โรคอื่นๆ ที่มีใช้กันมาได้ไม่ชัดเจน ซึ่งข้อ
จำกัดของการศึกษาและการใช้ tumor markers ที่
เหมาะสมเพื่อช่วยในการคัดเลือกการให้ยา
เสริมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในทางปฏิบัติจะได้กล่าว
ในรายละเอียดต่อไป

1. จะใช้ tumor marker ร่วมในการวางแผน การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเมื่อไร

ในที่นี้จะขอเน้นถึง tumor markers เพื่อ
วัตถุประสงค์ที่จะนำมาใช้เป็นปัจจัยพยากรณ์โรค
และปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาของ

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่จะพิจารณา ให้การรักษาเสริม หลังการผ่าตัดเป็นหลัก โดยที่ปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) จะบ่งชี้ถึงพฤติกรรมและการดำเนินโรคมะเร็งว่าจะมีโอกาสแพร่กระจายตามมา ได้มากน้อยแค่ไหนเพื่อใช้คัดเลือกว่า "ใคร" ที่มีหรือไม่มีปัจจัยดังกล่าวควรจะได้รับยาส่วนปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา (predictive factors) จะบ่งถึงความไวหรือความดื้อของมะเร็งต่อการรักษาที่จะให้จึงใช้เพื่อเลือก "ยาอะไร" ที่จะให้แก่ผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีปัจจัยดังกล่าว เพื่อให้ได้ผลในการรักษาที่ดีที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ซึ่งในความเป็นจริงแล้ว tumor markers อาจจะมีคุณสมบัติของทั้งปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) และปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา (predictive factors) หรืออาจมีคุณสมบัติของอย่างใดอย่างหนึ่งที่ชัดเจนกว่า ดังนั้นการใช้ tumor markers (2) ดังกล่าวจึงขึ้นกับวัตถุประสงค์ในการใช้เป็นสำคัญ ตัวอย่างของ tumor markers ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เช่น ER (estrogen receptor) เป็นปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) ที่ค่อนข้างอ่อนกว่าคือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER จะมีชีวิตรอดโดยรวมโดยไม่คำนึงถึงการรักษาที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มะเร็งไม่มี ER เล็กน้อย ในขณะที่ ER เป็นปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา (predictive factors) ต่อการให้ยาต้านฮอร์โมนที่ดีมาก โดยพบว่าผู้ป่วยที่มะเร็งไม่มี ER จะตอบสนองต่อการให้ยาต้านฮอร์โมนได้น้อยมากหรือแทบไม่มีการตอบสนองเลย ส่วน tumor markers ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายอีกตัวหนึ่งคือการตรวจหา HER-2 ที่เป็นทั้งปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) ที่ดีโดยบ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่มะเร็งตรวจพบว่ามี HER-2 จะมีระยะเวลารอดชีวิต โดยรวมที่สั้นกว่าผู้ป่วยที่มะเร็งที่ไม่มี

HER-2 อย่างชัดเจนและพบว่า HER-2 เป็นปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองของผู้ป่วยต่อการรักษา (predictive factors) ด้วยยาต้าน HER-2 (trastuzumab) ที่ดีมาก โดยพบว่าผู้ป่วยที่มะเร็งที่ตรวจพบว่ามี HER-2 เท่านั้นที่จะตอบสนองต่อยา trastuzumab

2. tumor marker มีความสามารถในการจำแนกการพยากรณ์ได้มากน้อยแค่ไหน ?

ความชัดเจนของ tumor markers ในการจำแนกการพยากรณ์โรคหรือการตอบสนองต่อการรักษา เป็นประเด็นสำคัญตามมาอำนาจในการจำแนกการพยากรณ์โรคของ prognostic factors ได้จากการเปรียบเทียบอัตราส่วนของผลลัพธ์ในการพยากรณ์โรคที่สนใจ เช่น ระยะเวลาหรืออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มี tumor marker ดังกล่าว ซึ่งสามารถคำนวณออกมาเป็นสัดส่วนว่า เป็นกี่เท่า ตัวอย่างเช่น การใช้ ตรวจพบการกระจายของมะเร็งเต้านมที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (lymph node status) เป็นตัวพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการผ่าตัด โดยสามารถพยากรณ์ได้ว่าผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งกระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (node positive) มีโอกาสที่จะมีโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำโดยไม่คำนึงถึงการรักษาที่ได้รับสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่โรคมะเร็งกระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (node negative) ได้ 2-3 เท่า จึงจัดว่าการใช้การกระจายของมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (lymph node status) เป็น strong prognostic factor และเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ใช้กันมากที่สุด และยังใช้เป็นปัจจัยอ้างอิงหรือเปรียบเทียบกับปัจจัยที่จะใช้พยากรณ์โรคใหม่ๆ ในการศึกษาว่า จะดีเท่าหรือจะได้ข้อมูลในการรักษาเพิ่มไปจาก lymph node status ได้อีกแค่ไหน ได้มีการจำแนกปัจจัยพยากรณ์โรคตามอำนาจการพยากรณ์โรค

จาก hazard ratio (HR) ออกเป็น weak (HR < 0.5), moderate (HR 1.5-2) และ strong prognostic factor (HR > 2) เพื่อให้เปรียบเทียบอ้างอิงในการศึกษา⁽³⁾

ส่วนอำนาจในการพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาของปัจจัยที่ใช้เพื่อพยากรณ์การรักษา (predictive factors) ก็สามารถเปรียบเทียบได้จากอัตราส่วนของผลลัพธ์ในการรักษาที่สนใจ เช่น อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวเทียบกับผลการรักษาอย่างเดียวกันของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าวที่เรียกว่า relative predictive value (RPV) ดังตัวอย่างของการใช้ ER ที่เป็นต้นแบบอ้างอิงของปัจจัยที่ใช้พยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมน เช่น tamoxifen โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และได้รับการรักษาเสริมด้วย tamoxifen จะมีโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำลดลงได้ถึงร้อยละ 40 ถึง 50 ในขณะที่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มี ER แทบจะไม่ได้ประโยชน์ใดๆ จากการรักษาเสริมด้วย tamoxifen ซึ่งการตรวจ ER สามารถพยากรณ์โอกาสที่ผู้ป่วยที่มะเร็งเต้านมมี ER จะการตอบสนองต่อการรักษาเสริมด้วย tamoxifen ได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี ER กว่า 8 เท่า ได้มีการจำแนก predictive factor ตามอำนาจในการแบ่งแยกการพยากรณ์การรักษาตาม relative predictive value (RPV) ออกเป็น weak (RPV 1-2), moderate (RPV 2 - 4) และ strong predictor factor (RPV > 4) เพื่อให้เปรียบเทียบอ้างอิงในการศึกษา⁽⁴⁾

3. tumor marker ใดใช้ได้แค่ไหน ?

tumor marker ที่จะนำมาใช้ได้จริงในทางปฏิบัติจะต้องมีความน่าเชื่อถือไว้ใจได้ว่าเป็นการตรวจที่สามารถทำซ้ำได้อย่างถูกต้องตามการศึกษา

อ้างอิง ทั้งนี้ยังมีประเด็นสำคัญทางเทคนิคของการตรวจหา tumor markers ดังกล่าวที่ต้องใช้วิธีการตรวจและขั้นตอนการตรวจและการรายงานผลที่เป็นมาตรฐานอ้างอิงอย่างเดียวกันและทำได้ทั่วไป เช่นการตรวจ ER ใช้ immunohistochemistry (IHC) ส่วนการตรวจ HER-2 สามารถใช้การตรวจหาโปรตีนโดย IHC หรือตรวจหายีนโดยวิธี FISH (Fluorescence in situ hybridization) เป็นต้น แม้ว่าจะมีการเสนอให้การแปลผลและรายงานผลถึงปริมาณของการตรวจ ER ให้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้นที่เรียกว่า Allred score แต่ก็ไม่ได้นิยามทำกันอย่างแพร่หลาย (5) ประเด็นทางเทคนิคที่สำคัญอีกอย่างได้แก่ การกำหนดจุดตัด (cutoff point) ว่าจะให้เป็นบวกหรือลบอย่างไร ซึ่งไม่มีวิธีมาตรฐานที่แน่นอน ดังนั้นจะพบว่ากำหนดยุคตัดเพื่อให้เป็นบวกหรือลบของ tumor marker ต่างๆ จึงได้มีการกำหนดจากหลากหลายกฎเกณฑ์ อาทิเช่น กำหนดค่าใดค่าหนึ่งขึ้นเองว่าหากสูงหรือต่ำกว่าค่าที่กำหนดจะให้ เป็นบวกหรือลบหรือ ค่าที่สูงหรือต่ำกว่า 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนจากมาตรฐานจากค่าเฉลี่ยของคนปกติหรือกำหนดจากข้อกำหนดของความไวของการตรวจว่า ค่าต่ำสุดที่เริ่มตรวจพบจะให้ เป็นบวกหรือกำหนดค่าที่ได้จากข้อมูลที่ทดสอบกับผู้ป่วย ตัวอย่างเช่น การกำหนดผลบวกของ ER ในช่วงแรกใช้ตามเกณฑ์ข้อกำหนดทางเทคนิคของวิธีการตรวจโดยกำหนดว่าระดับที่เริ่มตรวจพบจากชิ้นเนื้อจะให้ เป็นบวก ซึ่งจากการศึกษาการใช้ผลตรวจ ER กับผู้ป่วยที่ได้ยาต้านฮอร์โมนได้เปลี่ยนการกำหนดผลบวกของ ER ใหม่โดยใช้ระดับการตรวจพบ ER ที่สามารถจำแนกผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาต้านฮอร์โมนออกจากกันได้ ซึ่งการกำหนดจุดตัดที่จะให้ เป็นผลบวกหรือลบ

อย่างไรที่ได้จากข้อมูลของผู้ป่วยครั้งแรกที่เรียกว่า test set จะต้องมีการตรวจสอบความน่าเชื่อถือของ จุดตัดที่ใช้กับผู้ป่วยที่มีลักษณะที่คล้ายคลึงกันแต่ ต้องเป็นผู้ป่วยคนละกลุ่มที่เรียกว่า validation set

ตัวอย่างของ tumor marker ที่ได้จากการตรวจ หน่วยพันธุกรรมหลายๆ ตัวพร้อมกันจากเซลล์มะเร็ง เต้านมเพื่อการพยากรณ์โรคมีอยู่หลายวิธีและที่มี ให้ตรวจแล้วที่ต่างประเทศได้แก่ Oncotype DX[®] และ MammaPrint[®] 70-Gene Profile โดยการ ตรวจ Oncotype DX[®] เริ่มต้นจากการที่ผู้วิจัยได้ ศึกษาหาปัจจัยที่ใช้พยากรณ์ โรคของผู้ป่วยมะเร็ง เต้านมระยะแรกเริ่มที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่ แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (node negative) ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยา tamoxifen ของผู้ป่วย ในการศึกษา National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-20)⁽⁶⁾ โดยการศึกษา NSABP B-20 เปรียบเทียบการรักษาเสริม ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่ แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองด้วยยา tamoxifen เพียงอย่างเดียวกับการรักษาเสริมด้วย tamoxifen ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรผสม CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-Fluorouracil)⁽⁷⁾ ผู้วิจัย ได้ตรวจคัดกรองหายีนที่เคยมีการศึกษามาแล้วว่า 200 ตัวโดยวิธีการตรวจวัดปริมาณยีนจาก RT-PCR ที่ได้จากชิ้นเนื้อที่เก็บในพาราฟินย่อนหลังของผู้ป่วย 447 รายที่จะใช้พยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรค มะเร็งของผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากนั้นได้คัดเลือกเอา 16-related gene และ 5 reference genes ออกมาจาก ความแตกต่างของการตรวจพบ 16-related genes กับการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ให้นักของผลการ ตรวจพบของแต่ละตัวและคำนวณผลคะแนนออกมาจัดตั้งเป็น Recurrence Score[™](RS) ที่มีความ

สัมพันธ์กับกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่แพร่ กระจายที่เวลา 10 ปีของผู้ป่วยกลุ่มทดสอบนี้โดย การตรวจนี้สามารถจำแนกการพยากรณ์การกลับ เป็นซ้ำของผู้ป่วยตาม Recurrence Score[™] ออกได้ เป็น 3 กลุ่ม คือ low risk (RS $\leq$ 17), intermediate risk (RS 18-30) และ high risk (RS >30) หลังจากนั้น ผู้วิจัยได้ใช้การตรวจ Oncotype DX[®] มา ทดสอบความน่าเชื่อถือกับชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็ง เต้านม 668 รายที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่แพร่ กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการรักษาเสริม ด้วยยา tamoxifen ในอีกการศึกษาหนึ่งที่เรียกว่า National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-14) ซึ่งจัดว่าเป็น validation set ของการตรวจ Oncotype DX[®] โดยการศึกษา NSABP B-14 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษา เสริมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่ แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองด้วยยา tamoxifen กับการผ่าตัดรังโรคเพียงอย่างเดียว⁽⁸⁾ ผล การทดสอบพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 51 ที่ถูกจัดอยู่ใน กลุ่ม low RS โดยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ เวลา 10 ปีเพียงร้อยละ 7 ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 27 ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม high RS มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ ของโรคที่เวลา 10 ปีสูงถึงร้อยละ 31 ซึ่งแตกต่างกัน อย่างชัดเจน ⁽⁶⁾ ดังนั้นเมื่อพิจารณาพยากรณ์โรคที่ ได้จาก Oncotype DX[®] จาก hazard ratio ของกลุ่ม ที่ถูกจัดว่าเป็น high RS เทียบกับ low RS จะพบว่า >2 ซึ่งจัดว่าเป็น strong prognostic factor⁽³⁾ นอกจากนี้ยังได้วิเคราะห์ผลการตรวจ Oncotype DX[®] เพื่อใช้ในการพยากรณ์การตอบสนองพบว่า การตรวจ Oncotype DX[®] อาจจะเป็น predictive factor ต่อการให้ tamoxifen และยาเคมีบำบัดได้อีก ด้วย^(6, 9) การที่จะสรุปว่าควรจะนำ Oncotype DX[®]

มาใช้เป็นเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในทางปฏิบัติได้แล้วหรือไม่ ยังน่าจะต้องรอการศึกษาที่หนักแน่นมายืนยันก่อน อาทิเช่น การศึกษา TailorRX (Trial assigning Individualized Options for Treatment) ที่ได้ดำเนินการศึกษาในขณะนี้โดยคณะวิจัยมะเร็งเต้านมในอเมริกาเหนือ โดยการศึกษานี้ได้สันนิษฐานล่วงหน้าไว้แล้วว่าผลการตรวจ Oncotype DX เป็น prognostic factor และการศึกษานี้จะมุ่งทดสอบความสามารถของ Oncotype DX เพื่อใช้เป็นตัวพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การศึกษา TailorRX นี้ศึกษาการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง โดยผู้ป่วยจะได้รับการรักษาที่แตกต่างกันตามความเสี่ยงที่ถูกกำหนดตามผลการตรวจ RS ที่ได้จากการตรวจ Oncotype DX เป็น 3 กลุ่มคือ low, intermediate และ high risk group โดยผู้ป่วยกลุ่มแรก (low risk) ที่มี RS < 11 จะได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอโมนเพียงอย่างเดียวกลุ่มที่ 2 (intermediate risk) ที่มี RS > 11-25 จะถูกส่งมาระหว่างการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอโมนเพียงอย่างเดียวหรือการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอโมนร่วมกับเคมีบำบัด ส่วนกลุ่มที่ 3 (high risk) ที่มี RS > 25 จะได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอโมนร่วมกับเคมีบำบัด โดย primary endpoint ของการศึกษา TailorRX นี้คือ disease free survival, distant recurrence-free survival, recurrence free survival และ over all survival ของผู้ป่วยในการศึกษากลุ่มที่ 2 (intermediate risk) ทั้งนี้จะเห็นว่าการศึกษา TailorRX ใช้การแบ่งแยกกลุ่มเสี่ยงจากผล RS ที่แตกต่างจากการศึกษาอ้างอิงก่อน

หน้าที่กำหนดว่า Low risk RS<18 และ high risk RS>31⁽⁶⁾ ทั้งนี้เนื่องจากผู้วิจัยต้องการที่จะกำหนดจุดตัดความเสี่ยง RS ที่จะเอื้อให้ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดร่วมไปกับยาต้านฮอโมนให้ได้มากกว่าการศึกษาอ้างอิงแม้ว่าประโยชน์ที่ได้จากเคมีบำบัดอาจมีเพียงเล็กน้อยก็ตามการตรวจหน่วยพันธุกรรมหลายๆ ตัวพร้อมกันจากเซลล์มะเร็งเต้านมอีกวิธีหนึ่ง เพื่อการพยากรณ์โรคที่มีให้ตรวจแล้วที่ต่างประเทศคือ MammaPrint 70-Genes Profile ซึ่งวิธีการนี้เริ่มต้นจากการตรวจ frozen tumor ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่มที่ไม่มีโรคที่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองและมีอายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี⁽¹⁰⁾ จากการแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เกิดมะเร็งเต้านมที่เป็นซ้ำแบบแพร่กระจายภายใน 5 ปี หลังการรักษาและกลุ่มที่สองคือผู้ป่วยที่ปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่เป็นซ้ำอย่างน้อย 5 ปี หลังการรักษาจากการตรวจคัดกรองหน่วยพันธุกรรมหลายๆ ตัวพร้อมกันจากเซลล์มะเร็งเต้านมของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่า 70-gene profile ที่มีความแตกต่างกันที่สามารถจำแนกและใช้พยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคได้ ซึ่งการตรวจ 70-gene profile ได้มีการตรวจสอบความน่าเชื่อถือในการพยากรณ์โรคกับผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งทั้งที่มีและไม่มีโรคแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่มีอายุน้อยกว่า 53 ปี⁽¹¹⁾ พบว่าผลการตรวจ 70-gene profile สามารถแบ่งแยกผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคดีที่มีอัตราการรอดชีวิตที่เวลา 5 ปีร้อยละ 97 และผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีที่มีอัตราการรอดชีวิตที่เวลา 5 ปีร้อยละ 74 นอกจากนี้แล้วการตรวจ 70-gene profile ยังได้ถูกนำมาทดสอบกับผู้ป่วยในการศึกษาของ TRANSBIG (Translating Molecular Knowledge Into Early Breast Cancer Management : Building

on the Breast International Group Network for Improved Treatment Tailoring) ซึ่งเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่ม (T1-2) ที่ไม่มีโรคแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่มีอายุน้อยกว่า 61 ปี และได้รับการติดตามการรักษาว่า 10 ปี ผลการตรวจ MammaPrint® 70-Gene Profile สามารถพยากรณ์ time to distant metastasis (HR 2.32, 95% CI 1.35 - 4.00) และ overall survival (HR 2.79, 95% CI 1.60 - 4.87) ได้ดีกว่าการใช้ Adjuvant! Online (HR 1.68, 95% CI 0.92 - 3.07)⁽¹²⁾ การศึกษาสำคัญที่เรียกว่า MINDACT (Microarray in Node Negative Disease May Avoid Chemotherapy) ที่ได้ดำเนินการศึกษาในขณะนี้จะเป็นการทดสอบการพยากรณ์โรคของ MammaPrint® เพื่อจะคัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่พยากรณ์โรคดีโดยไม่ต้องให้ยาเคมีบำบัด การศึกษานี้จะใช้การเปรียบเทียบพยากรณ์โรคของผู้ป่วยทุกรายในการศึกษาจากการตรวจ MammaPrint® 70-Gene Profile กับข้อมูลการพยากรณ์โรคที่ได้จาก Adjuvant! Online โดยผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทั้ง 2 วิธีพยากรณ์ว่าโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคต่ำผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งคาดว่าจะมีผู้ป่วยในการศึกษาร้อยละ 13 ที่อยู่ในกลุ่มนี้ ส่วนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทั้ง 2 วิธีพยากรณ์ว่าโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งคาดว่าจะมีผู้ป่วยในการศึกษาร้อยละ 55 ที่อยู่ในกลุ่มนี้ ส่วนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทั้ง 2 วิธีที่พยากรณ์โอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งที่ไม่ตรงกันผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถูกสุ่มได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดตามผลพยากรณ์ของ MammaPrint® 70-Gene Profile หรือ Adjuvant! Online อย่างใดอย่างหนึ่ง ซึ่งคาดว่า

จะมีผู้ป่วยในการศึกษาร้อยละ 10-20 ที่อยู่ในกลุ่มนี้

4. แนวทางการใช้ tumor marker ในการรักษามะเร็งเต้านมในเวชปฏิบัติ

การจะใช้ tumor marker ในทางปฏิบัติจริงจะต้องพิจารณาจากเกณฑ์ต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นซึ่งอย่างน้อยควรประกอบด้วยการพิจารณาว่าจะใช้เพื่อจุดประสงค์ใด สามารถจำแนกการพยากรณ์ได้มากน้อยแค่ไหนและไว้วางใจได้แค่ไหน เนื่องจาก tumor marker ที่ให้ผลบวกหรือผลลบลง จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เกินจำเป็นหรือไม่ได้รับการรักษาที่จะช่วยชีวิตก็ได้รายงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ tumor marker มีอยู่มากมายซึ่งการวิเคราะห์การศึกษาเหล่านี้ว่าจะมีน้ำหนักความน่าเชื่อถือและสามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติจริงได้มากน้อยเพียงไรมีผู้เสนอกฎเกณฑ์การพิจารณาระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ศึกษา tumor marker ดังกล่าวมากน้อยลดหลั่นตั้งแต่ Level of evidence I-V⁽¹³⁾ ตัวอย่างของ level I evidence ได้มาจากการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมแบบไปข้างหน้าที่มีจุดประสงค์หลักเพื่อทดสอบการใช้ tumor marker ที่มีผลต่อการเลือกการรักษาโดยตรงหรือ เป็น meta-analysis หรือเป็นข้อสรุปที่ได้จากการรวบรวมผลการใช้ tumor marker จากการศึกษาที่เป็น Level of evidence II เข้าด้วยกัน ตัวอย่างของข้อมูลที่เป็น Level of evidence II ได้จากการศึกษาที่มีจุดประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพในการรักษาเป็นหลักแต่ได้มีการวางแผนล่วงหน้าที่จะเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลของ tumor marker รวมไปกับผลการรักษาด้วย ในปัจจุบันได้มีการวางแผนทางการศึกษา tumor marker และการรายงานผลให้เป็นแบบมาตรฐานเดียวกันที่เรียกว่า REMARK study (REporting

recommendation for tumor MARKer prognostic studies)⁽¹⁴⁾ ซึ่งจะทำให้มีพัฒนาการที่ดีขึ้นของการศึกษาเอา tumor marker ต่างๆ มาใช้ในทางปฏิบัติ

tumor marker ที่มีการศึกษาและใช้ในทางปฏิบัติในการรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบันแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ได้แก่

1. tumor tissue-based marker ที่ได้จากการตรวจจากชิ้นเนื้อ ตัวอย่างเช่น ER และ HER-2
2. circulating marker ที่ได้จากการตรวจเลือด เช่น protein marker ต่างๆ เช่น CEA, CA 15-3 หรือตรวจหาเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor cell, CTC) เป็นต้น
3. germline marker ซึ่งเป็นการตรวจหาหน่วยพันธุกรรมที่ได้รับการถ่ายทอดซึ่งมีผลต่อการขจัดหรือตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันของแต่ละคน

จากการวิเคราะห์ข้อมูลการใช้ tumor marker ตามกฎเกณฑ์ที่กล่าวข้างต้น ตัวอย่างของ Tumor Marker Recommendation by ASCO Tumor Marker Guideline Panel⁽¹⁵⁾ แนะนำให้ตรวจ tumor marker ในการรักษามะเร็งเต้านมดังต่อไปนี้

- ER, PgR : ตรวจจากก้อนมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยทุกราย เพื่อใช้พยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน
- Tissue HER-2 : ตรวจจากก้อนมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยทุกรายเพื่อใช้พยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้าน HER-2 (trastuzumab)

- uPA และ PAI-1 : ตรวจจาก fresh หรือ frozen tissue จากก้อนมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยเพื่อใช้พยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีโรคที่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง

- Oncotype DX[®] : ตรวจจากก้อนมะเร็งเต้านมของผู้ป่วย เพื่อใช้พยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และไม่มีโรคที่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วย tamoxifen

5. บทสรุป

เป็นที่ประจักษ์แล้วว่าการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมให้ได้ผลดีและคุ้มค่าที่สุดต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่างมาช่วยในการตัดสินใจและวางแผนการรักษา ซึ่ง tumor markers ที่ดีจะช่วยเป็นตัวพยากรณ์โรคและคัดเลือกผู้ป่วยที่ควรจะให้การรักษาและได้รับการรักษาที่จะได้ผลดีที่สุดแต่ทั้งนี้การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ tumor markers เท่าที่มีมา มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ได้มาตรฐานสูงพอที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติจริง ซึ่งเป็นที่คาดหวังกันว่าการศึกษา tumor markers ด้วยวิธีการใหม่ๆ เช่น การศึกษาในระดับอณูโมเลกุลของเซลล์มะเร็งและการเปลี่ยนแปลงของหน่วยพันธุกรรมของเซลล์มะเร็งที่มีความละเอียดและซับซ้อนร่วมกับการวางแผนการศึกษาวิจัยที่ดีจะช่วยให้เรามีเครื่องมือที่จะช่วยเลือกการรักษาให้จำเพาะกับแต่ละบุคคลให้ได้ผลดีมากขึ้นเรื่อยๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 353:1784-1792, 2005.
2. Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer. Oncologist 11:541-52, 2006.

3. Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Semin Oncol* 28:53-67, 2001.
4. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 52:305-319, 1998.
5. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 52:305-319, 1998.
6. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351:2817-2826, 2004.
7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1673-1682, 1997.
8. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 320:479-484, 1989.
9. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24:3726-3734, 2006.
10. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415:530-536, 2002.
11. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347:1999-2009, 2002.
12. Buyse M, Loi S, van't Veer L et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98:1183-1192, 2006.
13. Hayes DF, Bast RC, Desch CE et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 88:1456-1466, 1996.
14. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W et al. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer* 93:387-391, 2005.
15. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:5287-312, 2007.

