วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL

ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม-ธันวาคม 2553

- การเปรียบเทียบปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระระหว่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จ และน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวอบแห้ง
- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี
- การตรวจหาปริมาณ CSLEX (sialyl LewisX) ในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม
- ความหลากหลายของยีน *GST02* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม
- มะเร็งเต้านมในเพศชาย

Vol. 30 No. 4
October-December 2010

ISSN 0125-2038

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL

ISSN 0125-2038

มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีรวุฒิ คูหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ | นงพงา สุวัฒนานันท์ | เพ็ญศรี แซ่หลี
วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ | ศุลีพร แสงกระจ่าง | สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

คณะบรรณาธิการ

กนกพร ใจสถาพร | กิติ จินดาวิจักษณ์ | กวิญ ลีละวัฒน์
ฉันทนา หมอกเจริญพงศ์ | ชนินทร์ อภิวาณิชย์ | ดนัย ทิวาเวช
ธิดา ปัญจพันธ์พงศ์ | ปัญญรัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา | เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล
วีรวุฒิ อิ่มสำราญ | วิชิต อาภรณ์วิรัตน์ | วุฒิ สุเมธโชติเมธา
วสันต์ ลีนะสมิต | วรรณเพ็ญ เบ็ญจชัย | สมจิตร ประภากร
สมจินต์ จินดาวิจักษณ์ | สายพิน ตั้งครัชต์ | สุพล มโนรมณ์
สุเมธ รินสุรงควงศ์ | สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์ | อนงค์ เทพสุวรรณ์
อมรรัตน์ วิจิตรลีลา | อัครียา สมรรคบุตร | อนันต์ กรลักษณ์
อารยะ อดุลยพันธ์ | อารีย์ ประสิทธิพยงค์ | อรชร เอี่ยมอารีรัตน์

ผู้จัดการ

อาคม ชัยวีระวัฒนะ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

พรนภา จันทรวีระกุล | มลินี สนธิไชย | วารีพร ศักดิ์สมบูรณ์
เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน | อุมานาฏ อุณอนันต์

พิมพ์ที่ บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด
373 ถ.จรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700 โทร. 0-2424-8715, 0-2433-3011

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL

ISSN 0125-2038

The National Cancer Institute Foundation

Editor–in–Chief

Thiravud Khuhaprema

Assistant Editors

Jarunya Ngamkham
Nongpanga Suwattananand
Pensri Saelee
Wirote Lausoontornsiri
Suleeporn Sangrajrang
Sunanta Chariyalertsak

Editorial Board

Kanokporn Jaisathaporn
Kiti Chindavijak
Kawin Leelawat
Chantana Morkchareonpong
Chanin Apiwanich
Danai Tiwawech
Thida Panchaphanpong
Punyarat Lapvongwatana
Petcharin Srivatanakul
Weerawut Imsamran
Vichit Arpornwirat
Wutthi Sumetchotimaytha
Vasant Linasmita
Wanpen Benjachai
Somjit Prapakorn
Somjin Chindavijak
Saipin Tangkarat
Suphon Manoromana
Sumate Rinsurongkawong
Suwat Chariyalertsak
Anong Tepsuwan
Amornrat Vijitleela
Akariya Samakhaputra
Anant Karalak
Araya Adulbhan
Aree Prasitthipayong
Orachorn Aimarreerat

Managing Editor

Arkom Chaiwerawattana

Assistant Managers

Pornnapa Jantaraweragul
Malinee Sontichai
Wareeporn Saksomboon
Saowakon Sukarayodhin
Aumanad Aunanan

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

373 Charansanitwong Rd., Bang-ow, Bangplad, Bangkok 10700 Tel. 0-2424-8715, 0-2433-3011

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL

วัตถุประสงค์ เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่นๆที่เกี่ยวข้อง

สำนักงาน สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097

เว็บไซต์เผยแพร่ www.nci.go.th, www.kmnci.com

กำหนดการตีพิมพ์ กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ

การส่งต้นฉบับ บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : nci_journal@hotmail.com

การบอกรับเป็นสมาชิก
- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงได้ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
- หน่วยงานเอกชน และผู้สนใจส่งแบบฟอร์มสมัครสมาชิกที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่ง และโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาธิบดี เลขที่บัญชี 026-2-27518-2 ชื่อบัญชี มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL

สารบาญ
Content

ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2553

หน้า

บทบรรณาธิการ 125

การเปรียบเทียบปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระระหว่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป และน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวอบแห้ง 127
พรศรี ปฏิมานุเกษม, ยุทธนา ปัญญางาม

ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี 135
กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ, ช่อแก้ว โตวณะบุตร, ฐาปนา ตั้งชีวินศิริกุล, วัชรี เจริญผล, อรวรรณ เหล่าอารีย์, จุฬาลักษณ์ ขันบุญ, ขวัญใจ ตั๊นเจริญ, ศิวพร นนทะดี, จุฑาทิพย์ พันธุ์วร, ศุลีพร แสงกระจ่าง

การตรวจหาปริมาณ CSLEX (sialyl LewisX) ในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 145
ดนัย ทิวาเวช, วันเฉลิม นันท์วิทิตพงศ์, อดิศักดิ์ ศรพรหม, ชนินทร์ อภิวาณิชย์, อาคม ชัยวีระวัฒนะ

ความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 153
สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, วิชัย ปุริสา, เพ็ญศรี แซ่หลี, อาคม ชัยวีระวัฒนะ

มะเร็งเต้านมในเพศชาย 160
เทพ เฉลิมชัย

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม-ธันวาคม 2553

บทบรรณาธิการ

นาโนเทคโนโลยีกับการรักษาโรคมะเร็ง

การใช้นาโนเทคโนโลยีในการรักษาโรคมะเร็งมีความเป็นไปได้สูงในอนาคตอันใกล้นี้ ซึ่งงานส่วนใหญ่ในปัจจุบันจะอยู่ในขั้นตอนการวิจัยหรือพัฒนาเทคนิค ประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา ได้ทุ่มงบประมาณจำนวนมากเพื่อการวิจัยในการประยุกต์ใช้นาโนเทคโนโลยีกับการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็ง นอกจากนี้ยังมีองค์กรต่างๆทั่วโลกให้ความสนใจและพยายามศึกษาพัฒนางานด้านนี้อย่างจริงจัง ซึ่งในบทบรรณาธิการฉบับนี้จะกล่าวถึงตัวอย่างงานวิจัยที่ได้พัฒนาการใช้วิธีนาโนเทคโนโลยีในการกำจัดเซลล์มะเร็งด้วยวิธีการต่างๆ โดยส่วนใหญ่ยังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษาในสัตว์ทดลองและหลอดทดลอง มีเพียงส่วนน้อยที่ลงสู่ปรีคลินิกและคลินิก

การรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted chemotherapy) โดยการส่ง tumor necrosis factor (TNF) ซึ่งเป็นสารที่สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งไปยังก้อนมะเร็งด้วยการนำ TNF เกาะกับอนุภาคนาโนที่เป็นทอง (gold nanoparticle) แล้วจับกับ thiol-derivatized polyethylene glycol (PEG-THIOL) ซึ่งจะช่วยซ่อน TNF ที่เกาะกับอนุภาคนาโนให้ปลอดภัยจากการโจมตีของระบบอิมมูน อนุภาคนาโนที่หุ้ม TNF จะไปสะสมที่ก้อนมะเร็ง แต่จะไม่พบในบริเวณอื่นของร่างกาย จึงไม่ทำลายเซลล์ปกติ นอกจากนั้นยังได้พัฒนาการใช้ TNF จับกับยาเคมีร่วมด้วยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา[1-3]

Hazle และคณะได้เริ่มพัฒนากระบวนการเตรียมอนุภาคนาโนขนาดเล็กที่เรียกว่า "เปลือกนาโน" (nanoshells) โดยเปลือกนาโนนี้ทำหน้าที่เป็นเสมือนเปลือกนอกของยาแคปซูล ภายในบรรจุตัวยาหรือแอนติบอดี โดยอนุภาคภายในประกอบด้วยแกนที่ทำจากซิลิกาและมีเปลือกทำจากทองคำ หลังจากนั้นเปลือกนาโนที่บรรจุตัวยาจะเข้าสู่กระแสโลหิตเพื่อเดินทางสู่เซลล์มะเร็งเป้าหมายด้วยตัวนำที่ติดอยู่เปลือกด้านนอก เมื่อถึงเป้าหมายแพทย์จะฉายรังสีอินฟาเรดเพื่อไปกระตุ้นเปลือกนาโนให้ดูดกลืนแสงและเปลี่ยนรูปเป็นความร้อนไปทำลายเซลล์มะเร็ง นอกจากนั้นตัวยาที่อยู่ภายในเปลือกนาโนจะถูกขับออกสู่เซลล์มะเร็งรอบๆได้ด้วย ซึ่งในปัจจุบันคณะผู้วิจัยได้ศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าประสบความสำเร็จในระดับที่น่าพอใจ ซึ่งข้อดีของการใช้เปลือกนาโนที่เหนือกว่าเคมีบำบัดคือ มีความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งมากกว่า และการใช้ทองคำมีข้อดีคือ มีความเป็นพิษต่ำ และทำให้เปลือกนาโนนำความร้อนได้ดี ไวต่อการกระตุ้นด้วยแสงอินฟาเรด จึงใช้ในการรักษาโรคมะเร็งได้ดี[4]

กลุ่มนักวิทยาศาสตร์ที่ Georgia Technology Institute ได้พัฒนาการรักษาโรคมะเร็งโดยใช้อนุภาคนาโนแม่เหล็ก (magnetic nanoparticle) อนุภาคนาโนนี้จะจับกับเซลล์มะเร็งที่อยู่ในกระแสโลหิต

125-126 pc14.pmd 125 31/1/2554, 22:00

แล้วกำจัดให้ออกจากร่างกายก่อนที่จะไปก่อให้เกิดเป็นมะเร็งก้อนใหม่ ซึ่งวิธีการนี้พบว่าใช้ได้ผลในหนูทดลอง และยังได้ทดสอบในเซลล์มะเร็งของคนด้วย[5-7]

นอกจากงานวิจัยที่กล่าวมาแล้วยังมีการศึกษาค้นคว้าอีกจำนวนมากเกี่ยวกับการใช้นาโนเทคโนโลยีในการกำจัดเซลล์มะเร็ง เช่น การใช้อนุภาคนาโนที่บรรจุสารกระตุ้นการสร้างเซลล์ภูมิคุ้มกัน[8,9] การใส่ gold nanoparticle เข้าไปในเซลล์มะเร็ง แล้วกระตุ้นด้วยแสงเลเซอร์เพื่อให้เกิดความร้อนไปทำลายเซลล์มะเร็ง[10,11] การใช้อนุภาคนาโนขนถ่าย platinum ไปฆ่าเซลล์มะเร็ง[12] จากผลการวิจัยต่างๆที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่าการใช้นาโนเทคโนโลยีในการรักษาโรคมะเร็งนั้น จะมุ่งเน้นไปที่การทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง โดยมีผลต่อเซลล์ปกติน้อยมาก ซึ่งต่างจากวิธีเคมีบำบัดและรังสีรักษาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันที่ฆ่าทั้งเซลล์ปกติ และเซลล์มะเร็งทำให้มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยมาก ดังนั้นจึงเชื่อได้ว่านาโนเทคโนโลยีจะเป็นหนทางนำไปสู่การพิชิตโรคร้ายนี้ได้ในอีก 10 ปี ข้างหน้า

เอกสารอ้างอิง

1. Goel R, Shah N, Visaria R, Paciotti GF, Bischof JC. Biodistribution of TNF-alpha-coated gold nanoparticles in an in vivo model system. Nanomedicine (Lond) 2009;4:401-10.
2. Powell AC, Paciotti GF, Libutti SK. Colloidal gold: a novel nanoparticle for targeted cancer therapeutics. Methods Mol Biol 2010;624:375-84.
3. Libutti SK, Paciotti GF, Byrnes AA, Alexander HR, Gannon WE Jr, Walker M, et al. Phase I and Pharmacokinetic Studies of CYT-6091, a Novel PEGylated Colloidal Gold-rhTNF Nanomedicine. Clin Cancer Res 2010. [Epub ahead of print]
4. Elliott AM, Shetty AM, Wang J, Hazle JD, Jason Stafford R. Use of gold nanoshells to constrain and enhance laser thermal therapy of metastatic liver tumours. Int J Hyperthermia 2010;26:434-40.
5. Stafford RJ, Shetty A, Elliott AM, Klumpp SA, McNichols RJ, Gowda A, et al. Magnetic resonance guided, focal laser induced interstitial thermal therapy in a canine prostate model. J Urol 2010;184:1514-20.
6. Scarberry KE, Dickerson EB, Zhang ZJ, Benigno BB, McDonald JF. Selective removal of ovarian cancer cells from human ascites fluid using magnetic nanoparticles. Nanomedicine 2010;6:399-408.
7. Scarberry KE, Dickerson EB, McDonald JF, Zhang ZJ. Magnetic nanoparticle-peptide conjugates for in vitro and in vivo targeting and extraction of cancer cells. J Am Chem Soc 2008;130:10258-62.
8. Speiser DE, Schwarz K, Baumgaertner P, Manolova V, Devevre E, Sterry W, et al. Memory and effector CD8 T-cell responses after nanoparticle vaccination of melanoma patients. J Immunother 2010;33:848-58.
9. Dominguez AL, Lustgarten J. Targeting the tumor microenvironment with anti-neu/anti-CD40 conjugated nanoparticles for the induction of antitumor immune responses. Vaccine 2010;28:1383-90.
10. Hleb EY, Hafner JH, Myers JN, Hanna EY, Rostro BC, Zhdanok SA, et al. LANTCET: elimination of solid tumor cells with photothermal bubbles generated around clusters of gold nanoparticles. Nanomedicine (Lond) 2008;3:647-67.
11. Lapotko D. Therapy with gold nanoparticles and lasers: what really kills the cells? Nanomedicine (Lond) 2009;4:253-6.
12. Dhar S, Daniel WL, Giljohann DA, Mirkin CA, Lippard SJ. Polyvalent oligonucleotide gold nanoparticle conjugates as delivery vehicles for platinum(IV) warheads. J Am Chem Soc 2009;131:14652-3.

บรรณาธิการ

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม–ธันวาคม 2553

การเปรียบเทียบปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระระหว่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป และน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวอบแห้ง

พรศรี ปฏิมานุเกษม
ยุทธนา ปัญญางาม

บทคัดย่อ โรคมะเร็งอาจเกิดจากเซลล์ถูกทำลายด้วยอนุมูลอิสระ ดังนั้นชาเขียวซึ่งมีสารประกอบฟีนอลที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระอาจช่วยป้องกันมะเร็งได้จึงมีผู้นิยมบริโภคอย่างแพร่หลายไปทั่วโลก แต่เดิมน้ำชาเตรียมจากใบชาอบแห้งชงกับน้ำร้อน เมื่อชาเขียวได้รับความนิยมมากขึ้นจึงมีการผลิตเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปพร้อมดื่มเพื่อความสะดวกในการบริโภค เครื่องดื่มดังกล่าวจะมีความเข้มข้นของน้ำชาแตกต่างกัน การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบปริมาณสารประกอบฟีนอลเฉลี่ยและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเฉลี่ยระหว่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวอบแห้งที่มีวางจำหน่ายในกรุงเทพมหานคร โดยเก็บตัวอย่างใบชาเขียวและเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปเฉพาะชนิดไม่แต่งรส วิเคราะห์หาปริมาณสารประกอบฟีนอลด้วยวิธีโฟลิน-ไซโอแคลทู และฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระโดยวิธีเฟอริครีดิวซิงแอนตีออกซิแดนท์พาวเวอร์ เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงจากใบชาเขียวด้วยการทดสอบแมน-วิทนีย์ ยู ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารประกอบฟีนอลเฉลี่ยและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเฉลี่ยของตัวอย่างด้วยการหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ตำแหน่งที่ของสเปียร์แมน ผลการศึกษา พบว่า น้ำชาชงจากใบชาเขียว (5 ชนิด) มีปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงกว่าเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป (16 ชนิด) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ปริมาณสารประกอบฟีนอลมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงจากใบชาเขียวโดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ตำแหน่งที่ของสเปียร์แมนเท่ากับ 0.845 และ 0.975 ตามลำดับ *(วารสารโรคมะเร็ง 2553;30:127-134.)*

คำสำคัญ: ชาเขียว, สารประกอบฟีนอล, ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

ภาควิชาชีวเคมี คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

127-134 pc14.pmd 127 31/1/2554, 22:04

Comparison of Amount of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity Between Green Tea Beverage and Tea Freshly Prepared from Green Tea Leaf

by **Pornsri Patimanukasea, Yuttana Punya-Ngarm.**
Department of Biochemistry, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University

Abstract **Free radical damage may lead to cancer. Green tea contains antioxidant phenolic compounds that interact and stabilize free radicals. Green tea is widely consumed around the world. Conventionally, tea has been prepared by brewing dried tea leaves with hot water. Due to their worldwide acceptance, ready-to-drink green-tea beverages with different concentrations of tea have been manufactured for consumer convenience. This study aimed to compare amount of phenolic compounds and antioxidant activity between green tea beverages and tea freshly prepared from dried green-tea leaf. Green-tea beverages without artificial flavoring (n=16) and dried green-tea leaf (n=5), available in Bangkok, were collected. Phenolic compounds and antioxidant activity were determined by Folin-Ciocalteu and Ferric Reducing Antioxidant Power methods, respectively. The differences in the amounts of phenolic compounds and antioxidant activity, between green tea beverages and tea freshly prepared from dried green-tea leaf, were analyzed by Mann-Whitney U Test using a 95% confidence limit. The correlation between the amount of phenolic compounds and antioxidant activity of green-tea beverages, and tea freshly prepared from dried green tea leaf, were determined by Spearman Rank Correlation Coefficient. It was found that the amount of phenolic compounds and antioxidant activity of tea freshly prepared from dried green tea leaf were significantly higher than the green tea beverages (P<0.05). A positive correlation between the amount of phenolic compounds and antioxidant activity were found in both green tea beverages (r=0.845) and tea freshly prepared from dried green-tea leaf (r=0.975).** *(Thai Cancer J 2010;30:127-134.)*

Keywords: green tea, phenolic compound, antioxidant activity

บทนำ

ชาเป็นเครื่องดื่มที่ได้จากใบชาซึ่งเก็บเฉพาะส่วนบริเวณยอดของต้นพืชที่มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Camellia sinensis* ใบชาจะถูกนำมาผ่านกระบวนการผลิตที่แตกต่างกันทำให้เกิดชา 3 ประเภท คือ ชาจีนหรือชาดำ ชาอูหลง และชาเขียว การทำชาดำจะนำใบชามาอบให้แห้งเป็นเวลา 16 ชั่วโมง จากนั้นบดด้วยลูกกลิ้ง และปล่อยให้เอนไซม์ในใบชาทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) เรียกว่าการหมัก (fermentation) จนใบชาเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเข้มเกือบดำจึงนำไปอบแห้งอีกครั้ง ส่วนชาอูหลงจะใช้วิธีการผลิตคล้ายกัน แต่ใช้ระยะเวลาการหมักสั้นกว่าใบชาจึงมีสีน้ำตาลแต่ไม่เข้มเหมือนชาดำ สำหรับชาเขียวนั้นจะไม่มีขั้นตอนการหมักเลย เพราะเมื่อเก็บใบชามาแล้วจะนำมาคั่วในกระทะหรืออบไอน้ำในระยะเวลาสั้นๆเพื่อทำลายเอนไซม์สำหรับทำปฏิกิริยาออกซิเดชันแล้วนำไปอบแห้ง ใบชาจึงมีสีน้ำตาลอ่อน[1] การที่ชาเขียวไม่ผ่านขั้นตอนการหมักจึงพบว่าใบชายังมีสารประกอบฟีนอล (phenolic compounds) หลงเหลืออยู่มากกว่าชาดำ ชาอูหลงและทำให้ชาเขียวมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระมากกว่าด้วย[2]

สารประกอบฟีนอลเป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนที่มีกลุ่มวงแหวนอะโรมาติค (aromatic ring) และหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) ซึ่งชนิดที่มีมากที่สุดในชาเขียวคือ สารประกอบฟีนอลกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoids) สารชนิดนี้มีวงแหวนไพแรน (pyran ring) อยู่ตรงกลางสามารถจับกับโลหะเกิดเป็น

สารประกอบเชิงซ้อนซึ่งถูกออกซิไดซ์ได้ง่ายจึงทำหน้าที่ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (antioxidation) ซึ่งเกิดจากอนุมูลอิสระได้อย่างมีประสิทธิภาพ[3]

สารกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่พบมากในชาเขียว คือ คาเทชินส์ (catechins) ซึ่งสามารถแยกได้เป็น 5 ชนิดคือ แกลโลคาเทชิน (gallocatechin, GC) อิพิคาเทชิน (epicatechin, EC) อิพิแกลโลคาเทชิน (epigallocatechin, EGC) อิพิคาเทชินแกลเลท (epicatechingallate, ECG) และอิพิแกลโลคาเทชินแกลเลท (epigallocatechingallate, EGC6) สารคาเทชินส์เหล่านี้สามารถจับกับอนุมูลอิสระได้หลายชนิด เช่น ซุปเปอร์ออกไซด์ แอนไอออน (superoxide anion) ซิงเกลท ออกซิเจน (singlet oxygen) และลิปิดเปอร์ออกซี เรดิเคิล (lipid peroxy radical) ผลจากการจับอนุมูลอิสระดังกล่าวสามารถขัดขวางการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน จึงช่วยป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (thrombosis) อุดตันหลอดเลือด ซึ่งมีสาเหตุจากการเกิดออกซิเดชันของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอล (LDL-cholesterol)[4] ดังนั้น นักวิทยาศาสตร์เป็นจำนวนมากจึงทำการศึกษาคุณสมบัติของชาเขียวในด้านการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ[5] โรคความดันโลหิตสูง[6] และโรคมะเร็งซึ่งเชื่อว่าเกิดจากอนุมูลอิสระ ได้แก่ มะเร็งกระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ ต่อมลูกหมาก ตับอ่อน ปอด และเต้านม[7-12]

จากคุณสมบัติในการป้องกันโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคมะเร็งของอวัยวะต่างๆ ชาเขียวจึงกลายเป็นเครื่องดื่มชนิดหนึ่งที่ได้รับความนิยมแพร่หลายไปทั่วโลก แต่เนื่องจากน้ำชาที่ได้จากการนำใบชาแห้งชงด้วยน้ำร้อนจะมีรสขมฝาดเล็กน้อยซึ่งเกิดจากสารแทนนิน (tannin) ในใบชา จึงมีการดัดแปลงทำเป็นเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป โดยนำน้ำชามาแต่งรสเพื่อให้ดื่มได้ง่าย เช่น รสหวาน รสน้ำผึ้ง รสผลไม้ เป็นต้น สำหรับในประเทศไทย มีผลิตภัณฑ์ชาเขียววางจำหน่ายจำนวนมากทั้งชนิดที่เป็นใบชาอบแห้งสำหรับชงด้วยน้ำร้อนและชนิดที่ปรุงเป็นเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป การผลิตเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปของแต่ละบริษัทอาจใช้น้ำชาที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน ถ้าน้ำชามีความเข้มข้นของชาต่ำย่อมมีปริมาณฟีนอลต่ำเป็นผลให้ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระน้อย จึงมีประโยชน์ต่อร่างกายน้อยด้วย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวอบแห้งที่มีวางจำหน่ายในกรุงเทพมหานคร เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับผู้ที่ต้องการฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระจากการดื่มชาเขียว

วัสดุและวิธีการ

คณะผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างใบชาเขียวและเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปซึ่งผลิตในประเทศไทยและวางจำหน่ายในกรุงเทพมหานคร โดยเลือกเฉพาะชนิดไม่แต่งรสผลไม้ แต่ละชนิดจะเก็บ 6 ตัวอย่างจากร้านค้า 6 แห่ง การเตรียมน้ำชาจากใบชาเขียวกระทำโดยชั่งใบชาเขียวจำนวน 1.50 กรัม ด้วยเครื่องชั่งไฟฟ้าชนิดละเอียด เติมน้ำปราศจากแร่ธาตุ (demineralized water) ซึ่งต้มจนเดือดจำนวน 200 มิลลิลิตร ทิ้งไว้ 1 นาที จึงกรองใบชาออก นำน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวอบแห้งและชาเขียว สำเร็จรูปพร้อมดื่มไปวิเคราะห์หาปริมาณสารประกอบฟีนอลด้วยวิธีโฟลิน-ไซโอแคลทู (Folin-Ciocalteu method) และหาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระโดยวิธี เฟอริครีดิวซิงแอนตีออกซิแดนท์พาวเวอร์ (Ferric reducing antioxidant power, FRAP)[13] แต่ละตัวอย่างทำซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อหาค่าเฉลี่ย

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การเปรียบเทียบปริมาณสารประกอบฟีนอลเฉลี่ยและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเฉลี่ยระหว่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวทดสอบด้วยแมน-วิทนีย์ ยู (Man-Whitney U test)

ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารประกอบฟีนอลเฉลี่ยและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเฉลี่ยของตัวอย่างด้วยการหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ตำแหน่งที่ของสเปียร์แมน (Spearman Rank Correlation Coefficient)

ผลการศึกษา

การศึกษานี้ได้เก็บตัวอย่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปเฉพาะรสธรรมชาติและรสหวาน บรรจุในภาชนะต่างๆกันที่มีจำหน่ายในกรุงเทพมหานครจำนวนทั้งหมด 16 ชนิด จากฉลากอาหารที่อยู่บนผลิตภัณฑ์ระบุว่ามีความเข้มข้นของน้ำชาตั้งแต่ร้อยละ 25-100 สำหรับใบชาเขียวอบแห้งที่ผลิตในประเทศไทยเก็บตัวอย่างมาได้ 5 ชนิด และจากสัดส่วนที่ใช้ในการเตรียมน้ำชา (ใบชา 1.5 กรัมต่อน้ำ 200 มิลลิลิตร) จะได้น้ำชาความเข้มข้นร้อยละ 0.75 เมื่อทำการวิเคราะห์หาปริมาณสารประกอบฟีนอลในเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียว มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 77.95 46.73 และ 172.75 42.78 เทียบเท่ามิลลิกรัมของกรดแกลลิคต่อ 100 มิลลิลิตร (mg gallic acid equivalent/100 ml; mg GAE/100 ml) ตามลำดับ และพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) (ตารางที่ 1)

ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียว มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 138.75 50.02 และ 253.15 81.29 ไมโครโมลต่อ 100 มิลลิลิตร (mole/100 ml) ตามลำดับ และพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ (P<0.05) (ตารางที่ 2)

การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและใบชาเขียวพบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ตำแหน่งที่ของสเปียร์แมนเท่ากับ 0.845 และ 0.975 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ปริมาณสารประกอบฟีนอลเฉลี่ยในเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียว

ชนิด	รหัส	ความเข้มข้นของชา (ร้อยละ)	ปริมาณสารประกอบฟีนอลเฉลี่ย (มก.ของกรดแกลลิคต่อ 100 มล)	
เครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป				
กล่อง	สร1 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	53.37	(3.31)
	สร1 ไม่มีน้ำตาล	25.0	37.15	(2.70)
	สร2 รสต้นตำรับ[ก]	23.5	64.42	(2.03)
	สร2 ไม่มีน้ำตาล	20.0	46.47	(2.17)
	สร3 รสต้นตำรับ[ก]	27.0	118.97	(5.99)
	สร4 รสต้นตำรับ[ก]	93.5	66.22	(1.36)
ขวด	สร1 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	56.22	(0.62)
	สร1 ไม่มีน้ำตาล	25.0	59.53	(0.63)
	สร2 รสต้นตำรับ[ก]	23.5	39.28	(0.93)
	สร2 ไม่มีน้ำตาล	100	50.53	(1.30)
	สร3 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	230.03	(5.52)
	สร4 รสต้นตำรับ[ก]	93.5	83.13	(1.33)
	สร5 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	79.67	(0.63)

ตารางที่ 1 ปริมาณสารประกอบฟีนอลเฉลี่ยในเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียว (ต่อ)

ชนิด	รหัส	ความเข้มข้นของชา (ร้อยละ)	ปริมาณสารประกอบฟีนอลเฉลี่ย (มก.ของกรดแกลลิคต่อ 100 มล)	
กระป๋อง	สร2 รสต้นตำรับ[ก]	23.5	53.10	(1.13)
	สร3 รสต้นตำรับ[ก]	27.0	126.93	(2.13)
	สร5 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	81.47	(1.44)
	ค่าเฉลี่ยรวม*		77.95	(46.73)
น้ำชาชงสดจากใบชาเขียว				
กล่อง	ส1	0.75	156.93	(3.15)
	ส2	0.75	126.38	(2.81)
	ส3	0.75	137.50	(0.70)
	ส4	0.75	233.75	(0.70)
	ส5	0.75	209.17	(2.92)
	ค่าเฉลี่ยรวม*		172.75	(42.78)

[ก] หมายถึง รสหวาน ตัวเลขในวงเล็บ = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation; SD)

* ค่าเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$)

ตารางที่ 2 ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเฉลี่ยในเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียว

ชนิด	รหัส	ความเข้มข้นของชา (ร้อยละ)	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเฉลี่ย (ไมโครโมลต่อ 100 มล)	
เครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป				
กล่อง	สร1 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	90.80	(4.86)
	สร1 ไม่มีน้ำตาล	25.0	72.53	(5.99)
	สร2 รสต้นตำรับ[ก]	23.5	117.08	(6.79)
	สร2 ไม่มีน้ำตาล	20.0	94.72	(5.02)
	สร3 รสต้นตำรับ[ก]	27.0	166.62	(7.64)
	สร4 รสต้นตำรับ[ก]	93.5	105.92	(5.24)
ขวด	สร1 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	95.38	(4.02)
	สร1 ไม่มีน้ำตาล	25.0	143.05	(7.83)
	สร2 รสต้นตำรับ[ก]	23.5	100.57	(6.45)
	สร2 ไม่มีน้ำตาล	100	113.67	(8.86)
	สร3 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	217.98	(11.60)
	สร4 รสต้นตำรับ[ก]	93.5	247.68	(5.25)
	สร5 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	151.07	(3.62)

ตารางที่ 2 ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเฉลี่ยในเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียว (ต่อ)

ชนิด	รหัส	ความเข้มข้นของชา (ร้อยละ)	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเฉลี่ย (ไมโครโมลต่อ 100 มล)	
กระป๋อง	สร2 รสต้นตำรับ[ก]	23.5	144.72	(12.69)
	สร3 รสต้นตำรับ[ก]	27.0	197.35	(14.07)
	สร5 รสต้นตำรับ[ก]	25.0	162.90	(10.60)
	ค่าเฉลี่ยรวม*		138.73	(50.02)
น้ำชาชงสดจากใบชาเขียว				
กล่อง	ส1	0.75	243.77	(4.43)
	ส2	0.75	145.67	(2.32)
	ส3	0.75	224.73	(8.14)
	ส4	0.75	399.12	(13.40)
	ส5	0.75	264.48	(3.52)
	ค่าเฉลี่ยรวม*		253.18	(81.29)

[ก] หมายถึง รสหวาน ตัวเลขในวงเล็บ = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation; SD)

* ค่าเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$)

วิจารณ์

ในการศึกษานี้ เลือกเก็บตัวอย่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปเฉพาะรสธรรมชาติและรสหวานซึ่งเติมน้ำตาลเพียงอย่างเดียว เพื่อป้องกันไม่ให้มีสารแต่งรสหรือแต่งกลิ่นชนิดอื่นเจือปน ซึ่งอาจมีผลรบกวนต่อการวิเคราะห์หาปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

จากฉลากอาหารที่ระบุไว้บนผลิตภัณฑ์เครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปที่ระบุเพียงว่า มีส่วนประกอบของน้ำชาความเข้มข้นร้อยละเท่าใด โดยไม่แสดงรายละเอียดว่าได้ปรุงขึ้นจากใบชาแห้งน้ำหนักกี่กรัมหรือในปริมาตรสุทธิของผลิตภัณฑ์นั้นมีใบชากี่กรัม การระบุเช่นนี้ทำให้ผู้บริโภคไม่อาจทราบได้ว่า ในน้ำชาเขียวที่ดื่มนั้นมีความเข้มข้นของน้ำชาจริงๆ เท่าใด ซึ่งต่างจากใบชาเขียวแห้งชนิดบรรจุซองจะแสดงน้ำหนักใบชาต่อซองอย่างชัดเจน หากเติมน้ำที่รู้ปริมาตรลงไปก็สามารถคำนวณความเข้มข้นของน้ำชาเป็นร้อยละได้ดังเช่นในการทดลองครั้งนี้ ที่สามารถระบุได้ชัดเจนว่า น้ำชาที่เตรียมขึ้นจากใบชาเขียวอบแห้งมีความเข้มข้นร้อยละ 0.75 ในขณะที่ความเข้มข้นของน้ำชาที่แสดงไว้ในฉลากอาหารของเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป บางชนิดระบุว่ามีความเข้มข้นของน้ำชาถึงร้อยละ 100 แต่ไม่สามารถคำนวณความเข้มข้นที่แท้จริงได้

เนื่องจากใบชามีสารประกอบฟีนอล ดังนั้นน้ำชาที่มีความเข้มข้นมากกว่าจึงควรจะมีปริมาณของสารประกอบฟีนอลมากกว่าและควรจะแสดงฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระมากกว่าด้วย แต่ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าน้ำชาที่ชงจากใบชาเขียว ความเข้มข้นร้อยละ 0.75 มีปริมาณฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงกว่าเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปทุกชนิด ซึ่งระบุว่ามีความเข้มข้นของน้ำชาตั้งแต่ ร้อยละ 25 - 100 ดังนั้นอาจ

กล่าวได้ว่า ความเข้มข้นของน้ำชาที่ระบุไว้ในฉลากอาหารมิได้หมายถึงความเข้มข้นของใบชาเป็นกรัมต่อน้ำหนักของเครื่องดื่ม 100 มิลลิลิตร แต่น่าจะหมายถึงสัดส่วนของน้ำชาในปริมาตรทั้งหมดของเครื่องดื่มนั้น

จากรายงานของ Khokhar และ Magnusdottir[14] ซึ่งกล่าวว่าปริมาณของสารประกอบฟีนอลในใบชาแตกต่างกันตามสภาพดินที่ใช้เพาะปลูก อายุของใบชา การเก็บรักษาหลังการเก็บเกี่ยว และระยะเวลาการหมักใบชา อย่างไรก็ตามปริมาณสารประกอบฟีนอลในน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวที่ผลิตในประเทศไทยซึ่งเท่ากับ 172.75 42.78 เทียบเท่ามิลลิกรัมของกรดแกลลิคต่อ 100 มิลลิลิตร ก็ใกล้เคียงกับผลการศึกษาในประเทศอื่น เช่น จากรายงานศึกษาของ Lee และคณะ[15] ที่พบว่าชาเขียวมีปริมาณสารประกอบฟีนอล 165 เทียบเท่ามิลลิกรัมของกรดแกลลิคต่อ 100 มิลลิลิตร

สำหรับการหาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวที่ผลิตในประเทศไทยซึ่งมีค่าเฉลี่ย เท่ากับ 340.73 111.97 ไมโครโมลต่อ 100 มิลลิลิตร ในขณะที่เครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเพียง 138.73 50.02 ไมโครโมลต่อ 100 มิลลิลิตร ซึ่งสนับสนุนรายงานการวิจัยของ Prior และ Cao[16] ที่กล่าวว่าใบชาเขียวมีสารเคมีในพืชที่ไม่ใช่สารอาหาร (non-nutrient phytochemicals) ซึ่งเป็นแหล่งสำคัญของสารต้านอนุมูลอิสระ

ชามีสารประกอบฟีนอล ได้แก่ คาเทชินส์ (catechins) หลายตัว ซึ่งมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ น้ำชาที่มีปริมาณสารปะกอบฟีนอลมากย่อมแสดงฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระมาก ดังนั้นจึงมีการศึกษาจำนวนมาก[17-18] ที่รายงานว่าฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับปริมาณสารประกอบฟีนอลในชาเขียว ซึ่งผลการวิจัยครั้งนี้ ก็พบความสัมพันธ์ในลักษณะเดียวกันทั้งในเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปและน้ำชาชงสดจากใบชาเขียว

สรุป

น้ำชาชงสดจากใบชาเขียวมีปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงกว่าเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในกรุงเทพมหานครอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ดังนั้นผู้ที่ต้องการฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระจึงควรเลือกดื่มน้ำชาที่ชงจากใบชาเขียวอบแห้ง

เอกสารอ้างอิง

1. เกา โจเซฟ จี.จี. ชา...เลือกชาดื่ม/ซื้อชาเป็น. พิมพ์ครั้งที่ 1. เชียงใหม่: สำนักพิมพ์ The Knowledge Center, 2546: 1-30.
2. วินัย ดะห์ลัน. ฉลาดบริโภค เนชั่นสุดสัปดาห์. กรุงเทพมหานคร. 2545;512:76.
3. Graham, HN. Green tea composition, consumption and polyphenol chemistry. Prev Med 1992;21:334-50.
4. Yang TT, Koo MW. Inhibitory effect of Chinese green tea on endothelial cell-induced LDL oxidation. Atherosclerosis 2000;148:67-73.
5. Sasazuki S, Kodama H, Yoshimasu K, Liu Y, Washio M, Tanaka K, et al. Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and women. Ann Epidemiol 2000;10:401-8.
6. Antonello M, Montemurro D, Bolognesi M, Di Pascoli M, Piva A, Grego F, et al. Prevention of hypertension, cardiovascular damage and endothelial dysfunction with green tea extracts. Am J Hypertens 2007;20:1321-8.
7. Hoshiyama Y, Kawaguchi T, Miura Y, Mizoue T, Tokui N, Yatsuya H, et al. A nested case-control study of stomach cancer in relation to green tea consumption in Japan. Br J Cancer 2004;90:135-8.
8. Kono S, Shinchi K, Ikeda N, Yanai F, Imanishi K. Physical activity, dietary habits and adenomatous polyps of the sigmoid colon: a study of self-defense officials in Japan. J Clin Epidemiol 1991;44:1255-61.

9. Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. Int J Cancer 2004; 108:130-5.
10. Mizuno S, Watanabe S, Nakamura K, Omata M, Oguchi H, Ohashi K, et al. A multi-institute case control study on the risk factors of developing pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 1992;22:286-91.
11. Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, Hanley JA, Parent ME, Jin F. A population-based case-control study of lung cancer and green tea consumption among woman living in Shanghai, China. Epidemiol 2001;12:695-700.
12. Suzuki Y, Tsubono Y, Nakaya N, Suzuki Y, Koizumi Y, Tsuji I. Green tea and the risk of breast cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. Br J Cancer 2004;90:1361-3.
13. Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. J Agric Food Chem 2005;53:4290-302.
14. Khokhar S, Magnusdottir SG. Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United Kingdom. J Agric Food Chem 2002;50:565-70.
15. Lee KW, Kim YJ, Lee HJ, Lee CY. Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. J Agric Food Chem 2003;51:7292-5.
16. Prior RL, Cao G. Antioxidant capacity and polyphenolic components of teas: implications for altering in vivo antioxidant status. Proc Soc Exp Biol Med 1999;220:255-61.
17. Henning SM, Fajardo-Lira C, Lee HW, Youssefian AA, Go VL, Heber D. Catechin content of 18 teas and a green tea extract supplement correlates with the antioxidant capacity. Nutr Cancer 2003;45:226-35.
18. Seeram NP, Henning SM, Niu Y, Lee R, Scheuller HS, Heber D. Catechin and caffeine content of green tea dietary supplements and correlation with antioxidant capacity. J Agric Food Chem 2006;54:1599-603.

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม–ธันวาคม 2553

ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ[1]
ช่อแก้ว โตวณะบุตร[1]
ฐาปนา ตั้งชีวินศิริกุล[1]
วัชรี เจริญผล[1]
อรวรรณ เหล่าอารีย์[1]
จุฬาลักษณ์ ขันบุญ[1]
ขวัญใจ ตั๊นเจริญ[1]
ศิวพร นนทะดี[1]
จุฑาทิพย์ พันธุ์วร[1]
ศุลีพร แสงกระจ่าง[2]

บทคัดย่อ มะเร็งโพรงหลังจมูกเป็นโรคมะเร็งที่มีสาเหตุการเกิดโรคที่ซับซ้อน และมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค หรือในแต่ละเชื้อชาติ เพื่อให้เข้าใจถึงสาเหตุของการเกิดโรคดังกล่าว คณะผู้วิจัยจึงได้ดำเนินการวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบ case-control study โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่เป็นผู้ป่วยรายใหม่ จำนวน 115 ราย และกลุ่มควบคุมจำนวน 85 ราย ด้วยวิธีการสัมภาษณ์ เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การรับประทานอาหาร ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต การมีประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว และประวัติการทำงานทุกตำแหน่งงานที่ทำตั้งแต่ 1 ปี ขึ้นไป ผลการศึกษาพบว่า การติดเชื้อ Epstein Barr Virus (EBV) มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกอย่างชัดเจน (OR=35.5, 95% CI=11.44-110.42) การสูบบุหรี่พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรค 2.24 เท่า (OR=2.24, 95% CI=1.09-4.58) การมีประวัติเคยป่วยด้วยโรค หู คอ จมูก ก็พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเช่นเดียวกัน (OR=5.1, 95% CI=1.31-20.00) นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ที่ได้รับการศึกษาน้อยมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก (OR=2.23, 95% CI=1.09-4.57) การศึกษานี้ไม่พบว่าการรับประทานปลาเค็ม (OR=1.38, 95% CI=0.84-2.25) หรือ การดื่มสุรา (OR=0.88, 95% CI=0.58-1.33) มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งดังกล่าว ผลการวิจัยสรุปได้ว่ามีปัจจัยหลายชนิดที่เชื่อว่าน่าจะมีส่วนสำคัญต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก เช่นการติดเชื้อ EBV การสูบบุหรี่ หรือการมีประวัติป่วยด้วยโรค หู คอ จมูก *(วารสารโรคมะเร็ง 2553;30:135-144.)*

[1]ศูนย์มะเร็งชลบุรี [2]กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

135-144 pc14.pmd 135 31/1/2554, 22:07

Environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Chonburi, Thailand

by **Kittisak Thepsuwan[1], Chokaew Tovanabutra[1], Thapana Tangshewinsirikul[1], Watcharee Jaroenphol[1], Orawan Laoaree[1], Chulalak Khanboon[1], Khuanjai Tanjalaen[1], Siwaporn Nontadee[1], Juthatip Punworn[1], Suleeporn Sangkrajang[2]**

[1] Chonburi Cancer Center, [2] Research Division, National Cancer Institute, Bangkok, Thailand

Abstract **Nasopharyngeal carcinoma (NPC) has a unique and complex etiology that is incompletely understood. The incidence of NPC varies widely by geographic location and ethnic background. To understand the role of environmental exposures in the risk of NPC, a case-control study was conducted among 115 newly diagnosed cases of NPC and 85 controls matched by sex, age, and geographic residence. Data were collected by interview for demographic variables, cigarette smoking, alcohol consumption, eating habits, history of disease, family history of cancer, and lifetime history of every job held for one year or longer. The results suggested a strong influence of EBV infection on NPC risk (OR=35, 95%CI=11.44-110.42). Cigarette smoking was also associated with 2.24-fold increased risk of NPC (OR=2.24, 95% CI=1.09-4.58). Increased risk was indicated with a history of chronic ear or nose disease (OR=5.1, 95% CI=1.31-20.00). Furthermore, lower education levels were positively associated with NPC (OR=2.23, 95% CI=1.09-4.57). There was no association between NPC and salted-fish intake (OR=1.38, 95% CI=0.84-2.25) or alcohol consumption (OR=0.88, 95% CI=0.58-1.33). In summary, our results suggested that many risk factors-including EBV infection, smoking, and chronic ear or nose disease, may play an important role in the pathogenesis of NPC.** *(Thai Cancer J 2010;30:135-144.)*

บทนำ

มะเร็งโพรงหลังจมูก (NPC) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และแอฟริกาเหนือ แต่เป็นมะเร็งที่พบได้ไม่บ่อยนักในคนผิวขาว จากการศึกษาที่ผ่านมามีรายงานจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าสาเหตุของการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกเป็นปัจจัยเสี่ยงร่วมทั้งด้านพันธุกรรม สิ่งแวดล้อมและการติดเชื้อไวรัส ในบรรดาปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้การติดเชื้อ EBV (Epstein Barr Virus) ถือเป็นปัจจัยหลักของการเกิดโรค[1] อย่างไรก็ตาม เป็นที่ทราบกันดีว่า การติดเชื้อ EBV พบการระบาดทั่วโลก แต่กลับพบมะเร็งโพรงหลังจมูกในบางภูมิภาคเท่านั้น ทำให้คิดว่าน่าจะมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ปัจจัยที่มีรายงานว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกมีหลายอย่าง เช่น การรับประทานอาหารประเภทที่มีการหมักด้วยเกลือ การสัมผัสกับฟอร์มาลดีไฮด์ หรือฝุ่นไม้ จากการประกอบอาชีพ การสูบบุหรี่[2] แต่การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในประเทศจีน หรือในคนเอเชียสายจีนซึ่งเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกค่อนข้างสูง ในประเทศไทยข้อมูลระหว่างปี ค.ศ. 2001-2003 อุบัติการณ์ในการเกิดโรคดังกล่าวในเพศชายพบ 3.7 ต่อแสนประชากร ส่วนในเพศหญิงพบ 1.2 ต่อแสนประชากร[3] ซึ่งนับเป็นอุบัติการณ์ที่ถือว่าอยู่ในระดับกลางระหว่างประเทศจีนกับประเทศในแถบตะวันตก[4,5] สาเหตุของการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกในคนไทยพบว่ามีการศึกษาน้อยมาก คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการวิจัยในเรื่องนี้โดยการศึกษาแบบ case-control จุดมุ่งหมายของการศึกษานี้เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มศึกษา (case) เป็นผู้ป่วยใหม่ที่ยังไม่ได้เริ่มการรักษาและมีผลพิสูจน์ทางพยาธิวิทยาว่าเป็นมะเร็งโพรงหลังจมูกทุกรายที่มาทำการรักษาที่ศูนย์มะเร็งชลบุรีในระหว่างปี พ.ศ. 2550-2552 ส่วนกลุ่มควบคุม (control) เป็นผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงที่เป็นญาติหรือเพื่อนที่มาเยี่ยมผู้ป่วยมะเร็งที่ศูนย์มะเร็งชลบุรีในช่วงเวลาเดียวกันกับที่เก็บตัวอย่างผู้ป่วย ในการศึกษานี้ได้เก็บตัวอย่างจากผู้ป่วยจำนวน 115 ราย และกลุ่มควบคุมอีก 85 ราย ก่อนการเก็บตัวอย่างเจ้าหน้าที่ได้อธิบายให้อาสาสมัครเข้าใจถึงวัตถุประสงค์ของการศึกษาและได้ขอความยินยอมจากผู้เข้าร่วมโครงการ จากนั้นจึงทำการสัมภาษณ์เก็บข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การรับประทานอาหาร ประวัติการเจ็บป่วย ประวัติการทำงาน ของอาสาสมัครแต่ละรายพร้อมทั้งมีการเก็บตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครทุกราย โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

การตรวจหา EBV VCA IgA โดยวิธี Indirect Immunofluorescence

ขั้นตอนการตรวจสรุปได้ดังนี้ เตรียมแผ่น slide ที่มี viral capsid antigen (VCA) ของ EBV เคลือบอยู่ จากนั้นนำซีรั่มผู้ป่วยที่ต้องการทดสอบหา IgA antibody มาเจือจาง (serial dilution) แล้วนำไปทำปฏิกิริยากับ EBV VCA บนแผ่นสไลด์นั้น เกิดปฏิกิริยา antigen-antibody complex แล้วใช้ anti-body ต่อ immunoglobulin ติดสลากด้วยสารเรืองแสงเป็นตัวทำปฏิกิริยาอีกตัวหนึ่ง นำสไลด์ที่ย้อมแล้วไปดูด้วยกล้องจุลทรรศน์เรืองแสง และรายงานเป็นไตเตอร์สูงสุดที่พบการเรืองแสงของปฏิกิริยา ในการศึกษานี้ใช้ค่า cut-off ที่ 1:10

การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Chi-square-test ศึกษาความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกพร้อมทั้งหาอัตราเสี่ยงสัมพันธ์ (Odds ratio, ORs) โดยใช้การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อน (multivariate analysis) โดยใช้สมการ multiple logistic regression และมีการควบคุมอิทธิพลของปัจจัยอื่น (confounders) ร่วมด้วย และหาระดับนัยสำคัญทางสถิติโดยใช้ 95% confidence interval (CI) ของ ORs และ *P*-value (<0.05)

ผลการศึกษา

กลุ่มผู้ป่วยมีจำนวน 115 ราย เป็นเพศชาย 88 ราย คิดเป็นร้อยละ 76.5 และเป็นเพศหญิง 27 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 23.5 อายุเฉลี่ยของคนในกลุ่มผู้ป่วยเท่ากับ 48.12 ปี ส่วนในกลุ่มควบคุมเป็นเพศชาย ร้อยละ 75.3 และเป็นเพศหญิง ร้อยละ 24.7 มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 44.79 ปี กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่มีเชื้อชาติไทย ร้อยละ 99.1 และร้อยละ 98.8 กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่มีการศึกษาต่ำกว่าระดับมัธยมศึกษา พบได้ร้อยละ 90.4 และร้อยละ 76.5 ตามลำดับ (ตารางที่ 1) ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มี cell type เป็นชนิด undifferentiated carcinoma (51 ใน 87 ราย) หรือคิดเป็น ร้อยละ 58.6 ผู้ป่วยร้อยละ 23 (20 ใน 87 ราย) มี cell type เป็นชนิด nonkeratinizing ส่วน squamous cell carcinoma พบได้ ร้อยละ 10.3 (9 ใน 87 ราย) ดัง แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

	Case (%)	Control (%)	OR[a] (95% CI)
เพศ			
ชาย	88 (76.5)	64 (75.3)	1
หญิง	27 (23.5)	21 (24.7)	1.08 (0.49-2.34)
อายุ (ปี)			
≤35	16	23	1
36-55	63	44	1.84 (0.84-4.03)
>55	36	18	2.25 (0.92-5.47)
อายุเฉลี่ย SD	48.12 13.65	44.79 13.64	
เชื้อชาติ			
ไทย	114 (99.1)	84 (98.8)	1
ไทย - จีน	1 (0.9)	1 (1.2)	0.54 (0.31-9.58)
สูบบุหรี่			
ไม่สูบบุหรี่	53 (46.1)	57 (67.1)	1
สูบบุหรี่	62 (53.9)	28 (32.9)	2.24 (1.09-4.58)
ดื่มสุรา			
ไม่ดื่มสุรา	55(47.8)	45 (52.9)	1
ดื่มสุรา	60 (52.2)	40 (47.1)	0.83 (0.41-1.69)
ปลาเค็ม (ครั้ง/สัปดาห์)			
<1	54 (47.0)	47 (55.3)	1
≥1	61 (53.0)	38 (44.7)	0.93 (0.50-1.76)
การศึกษา (ปี)			
≤12	104 (90.4)	65 (76.5)	1
>12	11 (9.6)	20 (23.5)	2.23 (1.09-4.57)
โรคหู คอ จมูก			
ไม่เคยเป็น	101 (87.2)	82 (96.5)	1
เคยเป็น	14 (12.2)	3 (93.5)	5.1 (1.31-20.00)
การติดเชื้อ EBV			
ผลลบ	9 (10.5)	37 (75.5)	1
ผลบวก	77 (89.5)	12 (24.5)	35.5 (11.44-110.42)

[a] adjusted OR โดย อายุ เพศ บุหรี่ สุรา การศึกษา และประวัติเคยป่วยด้วยโรคหู คอ จมูก

ตารางที่ 2 ร้อยละของการตรวจพบ cell type แต่ละชนิดและอุบัติการณ์การเกิดโรคของ NPC ในประเทศต่างๆ

Histology type	USA (%)	Tunisia (%)	Thailand (%)	Singapore (%)
Keratinizing Squamous cell	51.1	1.2	10.3	2.8
nonkeratinizing	7.4	63.4	23.0	8.8
Undifferentiated	16	35.5	58.6	88.4
Incidence of NPC (in men)	0.5/100,000	2.7/100,000	3.7/100,000	17.4/100,000

การหาความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกกับปัจจัยต่างๆ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยมีผู้สูบบุหรี่และดื่มสุรามากกว่าในกลุ่มควบคุม โดยในกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมมีผู้สูบบุหรี่ร้อยละ 53.9 และ 32.9 ตามลำดับ โดยพบว่า การสูบบุหรี่สามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค 2.24 เท่า (OR=2.24, 95% CI=1.09-4.58) ของผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ ส่วนการดื่มสุราไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรค (OR=0.83, 95% CI=0.41-1.69) เช่นเดียวกันกับการรับประทานปลาเค็ม (มากกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์) ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยหรือกลุ่มควบคุม ในการศึกษานี้พบว่า ผู้ที่ได้รับการศึกษาน้อยมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=2.23, 95% CI=1.09-4.57) ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเจ็บป่วยในอดีตด้วยโรคหู คอ จมูกเรื้อรัง พบความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกเพิ่มขึ้น (OR=5.1, 95% CI=1.31-20.00) ผลการวิเคราะห์การติดเชื้อไวรัส EBV พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 89.5 เป็นผู้ที่มีการติดเชื้อในขณะที่ร้อยละ 24.5 ในกลุ่มควบคุม พบการติดเชื้อไวรัสนี้ การติดเชื้อไวรัส EBV เพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=35.5, 95% CI=11.44-110.42)

ประเภทอาชีพ ผลการวิเคราะห์ความเสี่ยงอย่างหยาบ (crude OR) พบว่าอาชีพที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกได้แก่ เกษตรกรรม (OR=1.87, 95% CI=1.00-3.52) และ รับจ้างทั่วไป (OR=1.63, 95% CI=1.01-2.62) ส่วนอาชีพราชการหรือพนักงานบริษัท กลับพบว่า มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=0.24, 95% CI=0.12-0.47) ส่วนการวิเคราะห์ความเสี่ยงด้วยควบคุมอิทธิพลของปัจจัยกวน (adjusted OR) โดยวิธี unconditional logistic regression ไม่พบว่ามีอาชีพใดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกในแต่ละประเภทอาชีพ (เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ทำงานในอาชีพนั้นๆ)

อาชีพ	Case	Control	OR (95%CI)	OR[a] (95% CI)
ราชการ, พนักงานบริษัท	15	30	0.24 (0.12-0.47)	0.38 (0.24-0.87)
ค้าขาย, ธุรกิจส่วนตัว	14	14	0.57 (0.26-1.25)	0.63 (0.31-1.35)
พ่อครัว, แม่ครัว	17	4	2.62 (0.86-8.02)	2.59 (0.88-7.79)
เกษตรกรรม	44	16	1.87 (1.00-3.52)	1.85 (0.97-3.48)
ช่างฝีมือทั่วไป	26	15	1.05 (0.53-2.09)	1.01 (0.58-1.97)
ช่างไม้	11	2	4.15 (0.92-18.76)	3.92 (0.87-17.98)
พนักงานขับรถ	15	9	1.01 (0.42-1.85)	0.97 (0.53-1.76)
รับจ้างทั่วไป	35	14	1.63 (1.01-2.62)	1.61 (0.99-2.58)

[a] adjusted OR โดย อายุ เพศ บุหรี่ สุรา การศึกษา และประวัติเคยป่วยด้วยโรคหู คอ จมูก

วิจารณ์

มะเร็งโพรงหลังจมูกเป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์การเกิดโรคที่แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค อีกทั้งยังมีความแตกต่างกันของชนิด cell type จะเห็นได้ว่าในประเทศที่มีอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงจะพบชนิดของ cell type เป็นแบบ undifferentiated carcinoma (WHO type II) เพิ่มขึ้น (ดังแสดงในตารางที่ 2)[6-9]

ผลการศึกษานี้พบว่า การสูบบุหรี่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค 2.24 เท่า ของผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ (OR=2.24, 95% CI=1.09-4.58) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นที่ให้ผลที่คล้ายกัน[10-12] โดยเฉพาะรายงานการศึกษาในปี ค.ศ. 2008 ของ Abdulamir และคณะ[13] ที่ทำการศึกษาในคนตะวันออกกลางพบว่า การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกอย่างชัดเจน โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็ง หู คอ จมูก อย่างไรก็ตามในบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่กับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก[14,15] การดื่มสุราไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในการศึกษานี้ (OR=0.83, 95% CI=0.41-1.69) ซึ่งก็คล้ายกับ การศึกษาส่วนมากที่ไม่พบความสัมพันธ์ของการดื่มสุราและการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก ยกเว้นการดื่มในปริมาณมากเท่านั้น[16] อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่พบว่าการดื่มสุราเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค[13,17]

การรับประทานปลาเค็มไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกในกลุ่มประชากรในการศึกษานี้ ซึ่งผลที่ได้แตกต่างจากรายงานของ Sriamporn และคณะ[15] ในปี ค.ศ. 1992 ที่พบความเสี่ยงของการเกิดโรคเพิ่มขึ้น 2.5 เท่าในผู้ที่รับประทานปลาเค็ม และการศึกษาอีกจำนวนมากในประเทศจีนและไต้หวันที่พบการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคอย่างชัดเจนในคนที่รับประทานปลาเค็มชนิด Cantonese style salted fish โดยเฉพาะเมื่อเริ่มรับประทานตั้งแต่ในวัยเด็ก[18,19] อย่างไรก็ตามการศึกษาในประเทศฟิลิปปินส์ในปี ค.ศ. 1993 โดย West และคณะ[20] ไม่พบความสัมพันธ์ของการรับประทานปลาเค็มกับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก ถึงแม้ว่าในปลาเค็มเกือบทุกชนิดจะตรวจพบสารไนโตรซามีน แต่ปริมาณที่ตรวจพบอาจแตกต่างกันเนื่องจากวิธีการทำที่แตกต่างกันในแต่ละพื้นที่[21]

การมีประวัติเจ็บป่วยเรื้อรังด้วยโรคทางหู คอ จมูก ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่อาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก ผลการวิจัยในครั้งนี้พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกเป็นผู้ที่มีประวัติการเจ็บป่วยเรื้อรังด้วยเยื่อจมูกอักเสบหรือเป็นไซนัสอักเสบมีจำนวนมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งผลการศึกษาส่วนมากก็เป็นไปในทำนองเดียวกัน[22,23] โดยเฉพาะจากการทบทวนวรรณกรรมของ Chang และคณะ[24] ในปี ค.ศ. 2006 ที่ได้สรุปถึงความสัมพันธ์ของการมีประวัติการเจ็บป่วยที่เรื้อรังทาง หู คอ จมูก กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก ในการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ของผู้ที่ได้รับการศึกษาน้อยกับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก ผลการวิจัยคล้ายกับที่ประเทศฮ่องกง และประเทศตูนีเซีย ซึ่งการศึกษาในอดีตพบว่า ผู้ที่มีเศรษฐฐานะค่อนข้างต่ำ หรือมีบ้านพักอาศัยที่ไม่ถูกสุขลักษณะพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค[25-27]

การศึกษาครั้งนี้ไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในประเภทอาชีพ ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Vaughan และคณะ[28] ที่พบความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในอาชีพช่างไม้ก่อสร้าง (OR=4.8, 95%CI=1.2-19.4) และพบความความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกในอาชีพช่างซ่อมเครื่องยนต์ (vehicle mechanics) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR =2.5, 95%CI= 0.8-8.3) การศึกษาของ Demers และคณะ[29] พบความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติในอาชีพช่างทำเครื่องเรือนไม้ (OR=2.9, 95%CI=1.2-5.9) และการศึกษาของ Sriamporn และคณะ[30] พบความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในอาชีพช่างเลื่อยไม้ (OR=8.0, 95%CI=2.3-28.2) และในอาชีพเกษตรกรรม (OR=2.8, 95%CI=1.3-6.2) การศึกษาของ Marsh และคณะ[31] พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ที่ทำงานในอุตสาหกรรมการผลิตผลิตภัณฑ์โลหะ (metal industry) ในตำแหน่งช่างโลหะ (OR=7.31, 95%CI=1.08-82.1) แต่การศึกษานี้กลับพบว่าผู้ที่ทำงานในการบริการของรัฐ และพนักงานบริษัทมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=0.38, 95%CI=0.24-0.87) โดยยังไม่พบการรายงานจากการศึกษาอื่นถึงความสัมพันธ์ของการเกิดโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกกับอาชีพดังกล่าว ความสัมพันธ์ที่พบอาจเกิดจากการจัดกลุ่มหรือการลงรหัสประเภทอาชีพที่แตกต่างกัน การวิเคราะห์ข้อมูลในเรื่องนี้ควรจะทำการประเมินการสัมผัสสารก่อมะเร็งในการประกอบอาชีพต่างๆ (exposure assessment) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนและถูกต้อง ซึ่งขณะนี้คณะผู้วิจัยกำลังดำเนินการศึกษาในเรื่องนี้อยู่

การศึกษาที่พบแน่ชัดแล้วว่าการติดเชื้อ EBV เป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญของการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก และเชื้อ EBV เป็นไวรัสที่มีการระบาดทั่วโลก เชื่อว่าในผู้ใหญ่ร้อยละ 90 ทั่วโลก เคยได้รับการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้[32] และการติดเชื้อ EBV มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด รวมถึง Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphoma และมะเร็งโพรงหลังจมูก[33] จากผลการศึกษาในครั้งนี้ก็พบว่าเชื้อ EBV น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก คือ พบความเสี่ยงของการเกิดโรคในผู้ที่ติดเชื้อสูงเป็น 35.5 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ปัจจัยที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งของการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก คือ ปัจจัยทางพันธุกรรมดังที่กล่าวแล้วข้างต้นว่า ถึงแม้ว่าจะพบการติดเชื้อ EBV โดยทั่วไป แต่การเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกจะพบได้สูงในทวีปเอเชียโดยเฉพาะในประเทศจีน และยังพบอีกด้วยว่าผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกในคนเอเชียมีอายุน้อยกว่าในคนยุโรปหรืออเมริกัน[34,35] มีรายงานการศึกษาจำนวนมากพบว่าผู้ที่มีญาติสายตรงเป็นโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งชนิดนี้เพิ่มขึ้น 4 ถึง 10 เท่า[22,23] อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้มักเป็นการศึกษาในคนเชื้อชาติจีน ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งโพรงหลังจมูกสูงกว่าเชื้อชาติอื่น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจำนวนมากที่รายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของยีนกับการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก โดยเฉพาะ human leukocyte antigen (HLA) ยีน พบว่ายีนHLA บางรูปแบบ เช่น HLA-A2-B46 เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก 2 ถึง 3 เท่า[36,37] โดยผู้ที่มียีนในลักษณะนี้จะลดความสามารถในการทำลายเชื้อ EBV นอกจากนี้ยังมียีนของเอนไซม์บางชนิดที่มีผลต่อกระบวนการเมทาบอลิซึมของร่างกาย เช่น Glutathione S-transferase (GSTM1) หรือ Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) ที่เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมทาบอลิซึมของสารหลายชนิด รวมถึงสารไนโตรซามีน และเชื่อว่าการทำงานที่ผิดไปจากเดิมของเอนไซม์เหล่านี้น่าจะมีส่วนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก[38,39]

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ case-control study ที่เลือกใช้กลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ มีการควบคุมอิทธิพลของปัจจัยอื่นในการวิเคราะห์หาความเสี่ยงทำให้ผลการศึกษาที่ได้น่าจะมีประโยชน์และเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการดำเนินงานวิจัยทางระบาดวิทยาในการหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูกในประเทศไทยต่อไป แต่การศึกษาแบบ case-control study ก็มีข้อจำกัดโดยข้อมูลที่ได้ เป็นการถามสิ่งที่เกิดขึ้นในอดีตทำให้คำตอบที่ได้อาจมีความ

คลาดเคลื่อน ข้อจำกัดที่สำคัญอีกสิ่งหนึ่งคือ การมีกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มากพอคงต้องรอการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในอนาคต ด้วยจำนวนตัวอย่างอาสาสมัครที่มีจำนวนมากขึ้นเพื่อยืนยันข้อสรุปที่ได้จากการศึกษานี้ รวมทั้งมีการศึกษาเพิ่มเติมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น การศึกษาหายีนในกลุ่มต่างๆ

โดยสรุป การศึกษาในครั้งนี้พบว่าเชื้อ EBV เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก นอกจากนี้ การสูบบุหรี่ รวมทั้งประวัติการเจ็บป่วยเรื้อรังทาง หู คอ จมูก ก็เป็นอีกส่วนหนึ่งที่พบว่า มีส่วนในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค งานวิจัยนี้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อความรู้ความเข้าใจของสาเหตุการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก ซึ่งอาจนำไปสู่การหาแนวทางป้องกันโรคหรือการตรวจโรคในระยะเริ่มแรกได้

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณอาสาสมัครโครงการทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการดำเนินการวิจัยในครั้งนี้ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ศูนย์มะเร็งชลบุรีทุกท่านที่มีส่วนช่วยในโครงการนี้ โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากเงินงบประมาณประจำปี 2550-2552 สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

เอกสารอ้างอิง

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Epstein-Barr virus and Kaposi's sarcoplasma herpesvirus /human herpesvirus 8. Lyon, France: IARC Press; 1997. p. 47-373. (Methods in enzymology; vol 70).
2. Hildesheim A, Levine PH. Etiology of nasopharyngeal carcinoma: a review. Epidemiol Rev 1993;15 :466-85.
3. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, editors. Cancer in Thailand. Vol V, 2001-2003. Bangkok; 2010.
4. Burt RD, Vaughan TL, McKnight B. Descriptive epidemiology and survival analysis of nasopharyngeal carcinoma in the United States. Int J Cancer 1992; 52:549-56.
5. Jia WH, Huang QH, Liao J, Ye W, Shugart YY, Liu Q, et al. Trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma over a 20-25 year period (1978/ 1983-2002) in Sihui and Cangwu counties in southern China. BMC Cancer 2006;6:178.
6. Farrow DC, Vaughan TL, Berwick M, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL. Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. Int J Cancer 1998; 9:78:675-9.
7. Khabir A, Karray H, Rodriguez S, Ros? M, Daoud J, Frikha M, et al. EBV latent membrane protein 1 abundance correlates with patient age but not with metastatic behavior in north African nasopharyngeal carcinomas. Virol J 2005;2:39.
8. Friborg JT, Yuan JM, Wang R, Koh WP, Lee HP, Yu MC. A prospective study of tobacco and alcohol use as risk factors for pharyngeal carcinomas in Singapore Chinese. Cancer 2007;109:1183-91.
9. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiologic implications. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:2356-65.
10. Nam JM, McLaughlin JK, Blot WJ. Cigarette smoking, alcohol, and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study among U.S. whites. J Natl Cancer Inst 1992;84:619-22.
11. Yu MC, Garabrant DH, Huang TB, Henderson BE. Occupational and other non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou, China. China. Int J Cancer 1990;45:1033-9.
12. Chen CJ, Liang KY, Chang YS, Wang YF, Hsieh T, Hsu MM, et al. Multiple risk factors of nasopharyngeal carcinoma: Epstein-Barr virus, malarial infection, cigarette smoking and familial tendency. Anticancer Res 1990;10:547-53.
13. Abdulamir AS, Hafidh RR, Abdulmuhaimen N, Abubakar F, Abbas KA. The distinctive profile of risk factors of nasopharyngeal carcinoma in comparison with other head and neck cancer types. BMC Public Health 2008;8:400.

14. Ning JP, Yu MC, Wang QS, Henderson BE. Consumption of salted fish and other risk factors for nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Tianjin. a low-risk region for NPC in the People's Republic of China. J Natl Cancer Inst 1990;82:291-6.
15. Sriamporn S, Vatanasapt V, Pisani P, Yongchaiyudha S, Rungpitarangsri V. Environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in northeastern Thailand. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992;1:345-8.
16. Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: salted fish and other dietary exposures. Int J Cancer 1998;77: 228-35.
17. Chen L, Gallicchio L, Boyd-Lindsley K, Tao XG, Robinson KA, Lam TK, et al. Alcohol consumption and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. Nutr Cancer 2009;61:1-15.
18. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. Public Health Nutr 2004;7:187-200.
19. Zheng YM, Tuppin P, Hubert A, Jeannel D, Pan YJ, Zeng Y, et al. Environmental and dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Zangwu County, Guangxi, China. Br J Cancer 1994;69:508-14.
20. West S, Hildesheim A, Dosemeci M. Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: results from a case-control study. Int J Cancer 1993;55:722-7.
21. Poirier S, Ohshima H, de-Th? G, Hubert A, Bourgade MC and Bartsch H. Volatile nitrosamine levels in common foods from Tunisia, south China and Greenland, high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma (NPC). Int J Cancer 1987;39:293-6.
22. Yu MC, Garabrant DH, Huang TB, Henderson BE. Occupational and other non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou, China. Int J Cancer 1990;45:1033-9.
23. Zou J, Sun Q, Akiba S, Yuan Y, Zha Y, Tao Z, et al. A case-control study of nasopharyngeal carcinoma in the high background radiation areas of Yangjiang, China. J Radiat Res (Tokyo) 2000;41:53-62.
24. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1765-77.
25. Geser A, Charnay N, Day NE, de The G, Ho HC. Environmental factors in the etiology of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. IARC Sci Publ 1978;20:213-29.
26. Armstrong RW, Kutty MK, Armstrong MJ. Self-specific environments associated with nasopharyngeal carcinoma in Selangor, Malaysia. Soc Sci Med 1978;12:149-56.
27. Jeannel D, Hubert A, De Vathaire F, Ellouz R, Camoun M, Ben Salem M, et al. Diet, living conditions and nasopharyngeal carcinoma in Tunisia--a case-control study. Int J Cancer 1990;46:421-5.
28. Vaughan TL. Occupation and squamous cell cancers of the pharynx and sinonasal cavity. Am J Ind Med 1989;16:493-510.
29. Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Blair A, Miller BA, Robinson CF, et al. Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. Scand J Work Environ Health 1995;21:179-90.
30. Sriamporn S, Vatanasapt V, Pisani P, Yongchaiyudha S, Rungpitarangsri V. Environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in northeastern Thailand. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992;1:345-8.
31. Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Erdal S, Esmen NA. Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers. Regul Toxicol Pharmacol 2007;48:308-19.
32. Serraino D, Piselli P, Angeletti C, Scuderi M, Ippolito G, Capobianchi MR. Infection with Epstein-Barr virus and cancer: an epidemiological review. J Biol Regul Homeost Agents 2005;19:63-70.
33. Baumforth KR, Young LS, Flavell KJ, Constandinou C, Murray PG. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. Mol Pathol 1999;52:307-22.
34. Lee AW, Foo W, Mang O, Sze WM, Chappell R, Lau WH, et al. Changing epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong over a 20-year period (1980-99): an encouraging reduction in both incidence and mortality. Int J Cancer 2003;103:680-5.
35. Devi BC, Pisani P, Tang TS, Parkin DM. High incidence of nasopharyngeal carcinoma in native people of Sarawak, Borneo Island. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:482-6.

36. Chan SH, Day NE, Kunaratnam N, Chia KB, Simons MJ. HLA and nasopharyngeal carcinoma in Chinese--a further study. Int J Cancer 1983;32:171-6.
37. Simons MJ, Chan SH, Wee GB, Shanmugaratnam K, Goh EH, Ho JH, et al. Nasopharyngeal carcinoma and histocompatibility antigens. IARC Sci Publ 1978;20:271-82.
38. Nazar-Stewart V, Vaughan TL, Burt RD, Chen C, Berwick M, Swanson GM, et al. Glutathione S-transferase M1 and susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:547-51.
39. Hildesheim A, Anderson LM, Chen CJ, Cheng YJ, Brinton LA, Daly AK, et al. CYP2E1 genetic polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. J Natl Cancer Inst 1997;89:1207-12.

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม-ธันวาคม 2553

การตรวจหาปริมาณ CSLEX (sialyl LewisX) ในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ดนัย ทิวาเวช[1]
วันเฉลิม นันท์วิทิตพงศ์[2]
อดิศักดิ์ ศรพรหม[2]
ชนินทร์ อภิวาณิชย์[2]
อาคม ชัยวีระวัฒนะ[2]

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในหญิงไทย และยังคงมีอัตราการเกิดของโรคนี้เพิ่มขึ้นทุกปี การค้นหาสารบ่งชี้มะเร็งเต้านมเพื่อช่วยตรวจหาผู้ป่วยระยะเริ่มแรก การพยากรณ์โรค การติดตามผลการรักษา และการติดตามการกลับคืนของโรค จึงเป็นสิ่งจำเป็นในการควบคุมโรคร้ายนี้ ปัจจุบันมีรายงานพบว่า CSLEX (sialyl LewisX) เป็น cancer-associated carbohydrate antigen ชนิดหนึ่งอยู่บนผิวของเซลล์มะเร็งในน้ำเหลือง (serum) ของผู้ป่วยและสามารถตรวจพบในปริมาณที่สูงกว่าคนปกติ และยังใช้ในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งปอด กระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ และเต้านมได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความความแตกต่างระหว่างปริมาณ serum CSLEX ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกับกลุ่มคนปกติ และความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ serum CSLEX กับระยะของโรค และผลทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมในหญิงไทย โดยการตรวจหาปริมาณ serum CSLEX ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 200 ราย และกลุ่มคนปกติจำนวน 200 ราย ด้วยวิธี enzyme immunoassay ผลการศึกษาพบว่าปริมาณ serum CSLEX ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 12.14 15.70 U/ml (ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ซึ่งมีค่าสูงกว่าในกลุ่มคนปกติ (3.56 2.41 U/ml) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) และพบว่าค่า cutoff ของ serum CSLEX เท่ากับ 8.38 U/ml (mean+2SD) การศึกษานี้พบว่า serum CSLEX มีค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในการตรวจหาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมร้อยละ 69.0 และ 98.0 ตามลำดับ นอกจากนั้นยังพบว่าปริมาณ serum CSLEX ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีค่าเพิ่มขึ้นตามระยะความรุนแรงของโรคอีกด้วย แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ serum CSLEX กับผลทางจุลพยาธิวิทยาของโรค ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการตรวจหาปริมาณ serum CSLEX น่าจะมีประโยชน์นำไปใช้ช่วยในการวินิจฉัย และพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในหญิงไทยได้ *(วารสารโรคมะเร็ง 2553;30:145-152.)*

คำสำคัญ : สารบ่งชี้โรคมะเร็ง, CSLEX (sialyl LewisX), มะเร็งเต้านม

[1] กลุ่มงานวิจัย [2]กลุ่มงานศัลยศาสตร์สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

145-152 pc14.pmd 145 31/1/2554, 22:09

Detection of Serum CSLEX Levels in Breast Cancer Patients

by **Danai Tiwawech[1], Wanchalerm Nunvititpong[2], Adisak Sornprom[2], Chanin Apiwanich[2], Arkom Chaiwerawattana[2]**

[1] Research Division, [2]Surgery Division, National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract **Breast cancer (BRC) is an important malignant disease. Its incidence is highest among the female cancers in Thailand, with a trend to increase annually. The discovery of new tumor markers is urgently needed, to enable BRC to be detected in its early stages, to improve prognosis, to monitor treatment, and to detect recurrence, and thereby control this serious neoplasm. It has been reported that CSLEX (sialyl LewisX), a cancer-associated carbohydrate antigen on cancer-cell membrane, can be detected in the serum of cancer patients at higher levels than healthy controls; it can be used for monitoring the treatment of patients with cancers of the lung, stomach, colon, and breast. The aims of this study were to investigate differences in the serum CSLEX levels of BRC patients and healthy controls, and the correlation of serum CSLEX levels with stages and histological types. The level of serum CSLEX was measured in 200 breast-cancer patients and 200 healthy controls by enzyme immunoassay technique. The average level of serum CSLEX in the breast-cancer group was 12.14 15.70 U/ml (mean SD) which was significantly higher than the healthy control group (3.56 2.41 U/ml) (*P*<0.001). In the healthy control group, the cutoff value was 8.38 U/ml (mean + 2SD). The sensitivity and specificity of serum CSLEX for the detection of BRC were 69.0% and 98.0%, respectively. The serum CSLEX levels increased among the advanced-stage BRC patients. However, no correlation was found between serum CSLEX level and histological type. The findings of this study suggest that the detection of serum CSLEX level may be a useful tool for the diagnosis and prognosis of breast cancers among Thai women.** *(Thai Cancer J 2010;30:145-152.)*

บทนำ

ปัจจุบันมะเร็งเต้านมยังเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขในประเทศไทยอย่างมากเนื่องจากเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในหญิงไทย (21,967 ราย หรือประมาณ 20.9 ต่อหนึ่งแสนประชากร)[1] จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุขพบว่ามะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของหญิงทั่วประเทศ และอุบัติการณ์สูงสุดอยู่ในช่วงอายุ 35-55 ปี นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการตายของมะเร็งเต้านมมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี[2] การค้นหาตัวบ่งชี้โรคมะเร็ง (tumor markers) ของเต้านมเพื่อช่วยตรวจหาผู้ป่วยในระยะเริ่มแรก การพยากรณ์โรค การติดตามผลการรักษา และการติดตามการกลับเป็นใหม่ของโรค อาจช่วยในการควบคุมโรคร้ายนี้ ในปัจจุบันเป็นที่ทราบโดยทั่วไปว่า tumor markers ที่นิยมใช้ในงานบริการสำหรับการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมนั้นมี 2 ชนิด คือ serum CA15-3 และcarcinoembryonic antigen (CEA)[3] อย่างไรก็ตามใน Clinical Guidelines ของ the American Society of Clinical Oncology ไม่แนะนำให้ใช้การตรวจ tumor markers ทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นงานประจำ เนื่องจากขาดหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่แสดงให้เห็นชัดเจนถึงประโยชน์ทางคลินิกที่ได้รับจากการตรวจดังกล่าว[4]

จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งเต้านม การใช้วิธีถ่ายภาพด้วยเครื่อง computed tomography บางครั้งทำได้ยาก และเสียค่าใช้จ่ายสูง ในทางตรงกันข้ามการตรวจหา serum tumor markers ในผู้ป่วยเหล่านี้จะทำได้ง่าย และเสียค่า

ใช้จ่ายน้อยกว่า[5] มีรายงานว่าในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งเต้านม บางรายมีปริมาณของ serum tumor markers อยู่ในระดับปกติก่อนการรักษา ดังนั้นปริมาณ serum tumor markers ในผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่มีผลต่อการรักษา[6,7] ทำให้การตรวจหา tumor markers ดังกล่าวไม่มีประโยชน์ จึงมีผู้พยายามศึกษาค้นหา tumor marker ที่มีความไวสูงในการตรวจหาการกระจายของมะเร็งเต้านมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย

Serum CA15-3 เป็น tumor marker ที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ดี โดยพบว่า sensitivity และ specificity ของ serum CA15-3 ในการตรวจหาการกระจายของมะเร็งเต้านมมีค่าสูงกว่าของ CEA[8,9] แต่ค่า sensitivity ของ CA15-3 ในการตรวจหาการกระจายของมะเร็งเต้านมนั้นจำกัดอยู่ที่ร้อยละ 70[8] และพบว่าในปัจจุบันมี tumor markers หลายชนิดที่ใช้ตรวจหาการกระจายของมะเร็งเต้านมได้เช่นเดียวกับ serum CA15-3 เช่น CSLEX (sialyl LewisX)[10-13]

สารบ่งชี้โรคมะเร็ง CSLEX เป็น cancer-associated carbohydrate antigen ชนิดหนึ่งบนผิวของเซลล์มะเร็งซึ่งสามารถตรวจพบในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งในปริมาณที่สูงกว่าในคนปกติ[13] และมีรายงานว่าเป็น marker ที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งปอด กระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่และเต้านมได้เป็นอย่างดี[14-18]

ปัจจุบันการใช้ tumor markers สองชนิดร่วมกันในการตรวจหาการกระจายของมะเร็งเต้านม เช่น การใช้ serum CEA ร่วมกับ CA15-3 เป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลาย และต่อมา Kurebayashi และคณะ[19] พบว่าการตรวจหา tumor markers สองชนิดร่วมกันคือ การใช้ serum CSLEX ร่วมกับ CA15-3 ให้ผลในการตรวจหาการกระจายของมะเร็งเต้านมได้ดีกว่าการใช้ serum CEA ร่วมกับ CA15-3 จากข้อมูลข้างต้นแสดงว่า serum CSLEX มีประโยชน์ในการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจหาการกระจายของมะเร็งเต้านมได้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาปริมาณ serum CSLEX ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในหญิงไทย ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความแตกต่างระหว่างปริมาณ serum CSLEX ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกับกลุ่มคนปกติ และหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ serum CSLEX กับระยะของโรค และผลทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมในหญิงไทย

วัสดุและวิธีการ

การเก็บตัวอย่าง

เก็บซีรั่มจากกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมซึ่งมารับการตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในช่วงปี พ.ศ. 2551-2552 ที่มีผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา จำนวน 200 ราย อายุระหว่าง 30-80 ปี และเก็บเม็ดเลือดขาวจากกลุ่มคนปกติจำนวน 200 รายที่มีอายุใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมซึ่งมารับการตรวจร่างกายประจำปีที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงเวลาเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยเพื่อใช้เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ

การตรวจหาปริมาณ serum CSLEX

การตรวจใช้วิธี Enzyme immunoassay (EIA) โดยใช้น้ำยาสำเร็จรูป N-Test EIA CSLEX-H Nittobo®kit (Nittobo, ญี่ปุ่น) โดยมีขั้นตอนดังนี้ เติม buffer solution 80 µl ลงในทุกหลุมบนไมโครไตเตอร์เพลท จากนั้นใส่ calibrator 20 µl (ใน 2 แถวแรก) และซีรั่ม 20 µl ลงในทุกหลุม ผสมให้เข้ากันด้วยการเขย่าเบาๆ แล้วปิดเพลทด้วยแผ่นสติ๊กเกอร์ นำไปบ่มที่ 37°ซ นาน 2 ชม. หลังจากบ่มนำเพลทออกมาล้างด้วย wash buffer 3 ครั้ง ครั้งละ 200 µl แล้วเติม enzyme-labeled antibody 100 µl ลงไปในทุกหลุม จากนั้นปิดเพลทด้วยแผ่นสติ๊กเกอร์ นำไปบ่มที่ 37°ซ นาน 2 ชม. หลังจาก

บ่มแล้วนำเพลทออกมาล้างด้วย wash buffer 3 ครั้ง ครั้งละ 200 µl แล้วเติม coloring solution 100 µl ลงไปในทุกหลุมและปิดเพลทด้วยแผ่นสติ๊กเกอร์ นำไปบ่มที่ 37°ซ นาน 10 นาที เมื่อบ่มเสร็จเติม stop solution 100 µl ลงในทุกหลุม จากนั้นนำเพลทไปอ่านด้วยเครื่องวัด spectrophotometer ที่ wave-lenght 450 nm และ reference wave-lenght 630 nm

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การศึกษานี้ใช้ค่า mean + 2 standard deviation (SD) เป็นค่า cutoff และคำนวณหาค่า sensitivity และ specificity ในการตรวจหา serum CSLEX นอกจากนั้นยังใช้ student's t test ในการวิเคราะห์หาความแตกต่างระหว่างปริมาณของ serum CSLEX ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกับกลุ่มคนปกติ และหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของ serum CSLEX กับระยะของโรค และผลทางจุลพยาธิวิทยา โดยใช้ค่า *P* ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

การตรวจหาปริมาณของ serum CSLEX ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 200 ราย และกลุ่มคนปกติจำนวน 200 ราย ด้วยวิธี EIA ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 โดยพบว่าปริมาณของ serum CSLEX ในกลุ่มคนปกติมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.56 2.41 U/ml (ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) และมีค่าจำกัด (cutoff value) อยู่ที่ 8.38 U/ml (mean 2SD) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 12.14 15.07 U/ml และพบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณ serum CSLEX ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีค่าสูงกว่าในกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*<0.001)

ผลการวิเคราะห์หาค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) แสดงไว้ในตารางที่ 2 โดยผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มคนปกติตรวจพบผู้ที่มีปริมาณ serum CSLEX ต่ำกว่าค่า cutoff จำนวน 196 ราย และสูงกว่าค่า cutoff 4 ราย ค่าความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 98 ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมพบปริมาณ serum CSLEX ต่ำกว่าค่า cutoff จำนวน 42 ราย และสูงกว่าค่า cutoff 138 ราย ค่าความไวร้อยละ 69

จากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะรุนแรง (ระยะIII และIV) มีปริมาณ CSLEX เฉลี่ยในซีรั่มเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะ I และII อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*<0.05) แต่ผู้ป่วยที่มีผลจุลพยาธิวิทยาเป็น IDC และ ILC ไม่พบความแตกต่างของปริมาณ CSLEX โดยเฉลี่ย (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 ปริมาณ serum CSLEX ในกลุ่มคนปกติ และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

กลุ่ม	จำนวนตัวอย่าง	อายุเฉลี่ย	ปริมาณ serum CSLEX (U/ml)		ค่า *P*	ค่า cutoff (mean+2SD)
			mean	SD		
คนปกติ	200	53	3.56	2.41		8.38
มะเร็งเต้านม	200	55	12.14	15.07	<0.001	

SD; standard deviation

ตารางที่ 2 ค่าของความไว และความจำเพาะในการตรวจหา serum CSLEX

กลุ่ม	จำนวนตัวอย่าง	อายุเฉลี่ย	ปริมาณ serum CSLEX (U/ml)	
			≤8.38	>8.38
คนปกติ	200	53	196	4
มะเร็งเต้านม	200	55	42	138
ความไว	ร้อยละ 69			
ความจำเพาะ	ร้อยละ 98			

ตารางที่ 3 ปริมาณ serum CSLEX กับระยะของโรค และผลทางจุลพยาธิวิทยาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านม	จำนวนตัวอย่าง	อายุเฉลี่ย	ปริมาณ serum CSLEX (U/ml)		ค่า *P*
			mean	SD	
ระยะของโรค					
I-II	30	51	8.60	12.72	
III-IV	170	55	15.68	17.42	<0.05
ผลทางจุลพยาธิวิทยา					
IDC	125	55	13.16	15.58	
ILC	75	50	11.12	14.22	>0.05

IDC; invasive ductal carcinoma, ILC; invasive lobular carcinoma

วิจารณ์และสรุป

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า CSLEX เป็นสาร tetrasaccharide ประกอบด้วย galactose, N-acetylglucosamine, fucose และ sialic acid โดยทั่วไปตรวจพบ CSLEX บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาว และมักพบได้ในปริมาณมากกว่าปกติบนผิวของเซลล์มะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งชนิด carcinomas[20-25] หน้าที่สำคัญอย่างหนึ่งของ CSLEX บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาว และเซลล์มะเร็งคือทำให้เซลล์ดังกล่าวมีการเคลื่อนที่แบบหมุนตัวในกระแสเลือดช้าลง เนื่องจากเซลล์ทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถใช้ CSLEX บนผิวของเซลล์เกาะติดกับสาร E-selectin ที่อยู่บนผิวเซลล์ของเซลล์บุด้านในของหลอดเลือด (vascular endothelium) ได้ การเกาะกันของ CSLEX กับ E-selectin นี้ช่วยให้เซลล์เม็ดเลือดขาว และเซลล์มะเร็งเกาะติดกับ vascular endothelium หลังจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์มะเร็งจึงสามารถเคลื่อนที่ผ่านผนังหลอดเลือดไปยังบริเวณที่เกิดการอักเสบ และกระจายไปเจริญเติบโตในอวัยวะอื่นๆ (metastasis) ต่อไป[24,26-27] จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าทั้ง CSLEX และ E-selectin มีบทบาทร่วมกันในกระบวนการลุกลามไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงและการแพร่กระจายสู่อวัยวะต่างๆ

ของเซลล์มะเร็ง[28-30] การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ยา cimetidine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสาร E-selectin บนผิวของ human umbilical vein endothelial cell สามารถทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถเกาะติดกับ endothelium และป้องกันการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ตับใน nude mice ได้[31] ต่อมา Matsumoto และคณะรายงานว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยยา cimetidine ช่วยให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด[32] และมีรายงานพบว่าในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิดเช่น ผู้ป่วยมะเร็งของปอด รังไข่ และเต้านมจะมีปริมาณของ CSLEX ที่มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์มะเร็งอยู่ในซีรั่มสูงกว่าในคนปกติ[33-35]

ในศึกษาครั้งนี้พบว่าปริมาณของ serum CSLEX ที่ตรวจพบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (12.14 15.70 U/ml) มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าในกลุ่มคนปกติ (3.56 2.41 U/ml) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) แสดงว่า serum CSLEX น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในหญิงไทย และสามารถใช้เป็น tumor marker ช่วยในการวินิจฉัยโรคเพื่อแยกกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมออกจากคนปกติได้ และพบว่าค่า cutoff ของปริมาณ serum CSLEX ในหญิงไทยปกติมีค่าต่ำกว่าคนญี่ปุ่น (8.38 และ45.00 U/ml ตามลำดับ)[25] ทั้งนี้อาจเป็นเพราะความแตกต่างทางพันธุกรรมที่มีในแต่ละชนชาติ

สำหรับค่าความไวและความจำเพาะของ serum CSLEX ที่ใช้ในการตรวจหาโรคมะเร็งในการศึกษานี้มีค่าเท่ากับร้อยละ 69 และร้อยละ 98 ตามลำดับซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของ Kurebayashi และคณะ[19] (ร้อยละ 52.3 และ 96.2 ตามลำดับ)

จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่าปริมาณการแสดงออกของ CSLEX บนเซลล์มะเร็งมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[36-38] Kurebayashi และคณะ[19] พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งมีปริมาณ serum CSLEX สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับในการศึกษานี้พบปริมาณของ serum CSLEX ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะรุนแรง (III-IV) มีค่าสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยระยะที่ I-II อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า serum CSLEX น่าจะช่วยในการพยากรณ์โรคผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในหญิงไทยได้ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของ serum CSLEX กับผลทางจุลพยาธิวิทยาของผู้ป่วย

เนื่องจากในปัจจุบันการตรวจหา tumor markers สองชนิดพร้อมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจหาการกระจายของมะเร็งเต้านมเป็นที่ยอมรับอย่างแพร่หลายในวงการแพทย์ของประเทศญี่ปุ่น และพบว่าการตรวจหา serum CSLEX ร่วมกับ CA15-3 ให้ผลในการตรวจหาการกระจายของมะเร็งเต้านมดีกว่าการตรวจหา serum CEA ร่วมกับ CA15-3[19] ดังนั้นการศึกษาต่อยอดเกี่ยวกับการตรวจหา serum CSLEX ร่วมกับ CA15-3 เพื่อช่วยทำนายการกระจายของมะเร็งเต้านม และติดตามการกลับคืนของโรค (recurrence) จึงเป็นเรื่องที่น่าจะศึกษาต่อไป

จากผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าปริมาณของ serum CSLEX ที่ตรวจพบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีค่าสูงกว่าในกลุ่มคนปกติอย่างชัดเจน และมีค่าเพิ่มขึ้นตามระยะความรุนแรงของโรค ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการตรวจหาปริมาณของ serum CSLEX นี้น่าจะมีประโยชน์นำไปใช้ช่วยในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในหญิงไทยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, editors. Cancer in Thailand,Vol. V, 2001-2003, Bangkok; 2010.
2. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2550 สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กรุงเทพ:โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก.

3. Kurebayashi J, Yamamoto Y, Tanaka K, Ogawa Y, Kurosumi M, Kohno N, et al. Current status of tumor markers of breast cancer in Japan: a questionanaire survey to the board members of the Japanese Breast Cancer Society. Jpn J Breast Cancer 2002;17:165-9.
4. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865-78.
5. Robertson JF, Whynes DK, Dixon A, Blamey RW. Potential for cost economies in guiding therapy in patients with metastatic breast cancer. Br J Cancer 1995;72:174-7.
6. Kurebayashi J, Yamamoto Y, Tanaka K, Kohno N, Kurosumi M, Moriya T, et al. Significance of serum carcinoembryonic antigen and CA 15-3 in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: a large-scale retrospective study. Breast Cancer 2003;10:38-44.
7. Kurebayashi J, Nishimura R, Tanaka K, Kohno N, Kurosumi M, Moriya T, et al. Significance of serum tumor markers in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: a prospective study. Breast Cancer 2004;11:389-95.
8. Safi F, Kohler I, R ttinger E, Suhr P, Beger HG. Comparison of CA 15-3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer. Int J Biol Markers 1989;4:207-14.
9. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. Clin Cancer Res 2001;7:2357-62.
10. Lamerz R, Stieber P, Fateh-Moghadam A. Serum marker combinations in human breast cancer (review). In Vivo 1993;7:607-13.
11. Martoni A, Zamagni C, Bellanova B, Zanichelli L, Vecchi F, Cacciari N, et al. CEA, MCA, CA15.3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a prospective comparative study. Eur J Cancer 1995;31A:1615-21.
12. D'Alessandro R, Roselli M, Ferroni P, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS): a complementary tumor marker to CA 15-3 in the management of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001;68:9-19.
13. Fukushima K, Hirota M, Terasaki PI, Wakisaka A, Togashi H, Chia D, et al. Characterization of sialosylated Lewisx as a new tumor-associated antigen. Cancer Res 1984;44:5279-85.
14. Satoh H, Ishikawa H, Kamma H, Yamashita YT, Takahashi H, Ohtsuka M, et al. Serum sialyl lewis X-i antigen levels in non-small cell lung cancer: correlation with distant metastasis and survival. Clin Cancer Res 1997;3:495-9.
15. Futamura N, Nakamura S, Tatematsu M, Yamamura Y, Kannagi R, Hirose H. Clinicopathologic significance of sialyl Le(x) expression in advanced gastric carcinoma. Br J Cancer 2000;83:1681-7.
16. Sato T, Nishimura G, Nonomura A, Miwa K, Miyazaki I. Serological studies on CEA, CA 19-9, STn and SLX in colorectal cancer. Hepatogastroenterology 1999;46:914-9.
17. Matsuura N, Narita T, Mitsuoka C, Kimura N, Kannagi R, Imai T, et al. Increased level of circulating adhesion molecules in the sera of breast cancer patients with distant metastases. Jpn J Clin Oncol 1997;27:135-9.
18. Higashi K, Okamura S, Osaki S, Uno F, Onoda T, Shiozaki S, et al. Usefulness of CSLEX(sialyl LewisX) as Tumor Marker of Breast Cancer. Japanese J Cancer Clinics 1999;45:195-201.
19. Kurebayashi J, Nomura T, Hirono M, Okubo S, Udagawa K, Shiiki S, et al. Combined measurement of serum sialyl Lewis X with serum CA15-3 in breast cancer patients. Jpn J Clin Oncol 2006;36:150-3.
20. Fukushima K, Hirota M, Terasaki PI, Wakasaka A, Togashi H, Dia D, et al. Characterization of sialosylated LewisX as a new tumor-associated antigen. Cancer Res 1984;44:5279-85.
21. Hakamori S. Aberrant glycosylation in tumors and tumor-associated carbohydrate antigens. Adv Cancer Res 1989;52:257-331.
22. Fukuda M, Hindsgaul O. Molecular glycobiology. In Frontiers in Molecular Biology. In: Hames BD, Glover DM, editors. New York:Oxford University Press; 1994. p. 261.
23. Hakomori S. Tumor malignancy defined by aberrant glycosylation and sphingo(glyco)lipid metabolism. Cancer Res 1996;56:5309-18.

24. Takada A, Ohmori K, Takahashi N, Tsuyuoka K, Yago A, Zenita K, et al. Adhesion of human cancer cells to vascular endothelium mediated by a carbohydrate antigen, sialyl Lewis A. Biochem Biophys Res Commun 1991;179:713-9.
25. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Jibiki M, Nanashima A, Yamaguchi H, et al. Circulating sialyl Lewis(x), sialyl Lewis(a), and sialyl Tn antigens in colorectal cancer patients: multivariate analysis of predictive factors for serum antigen levels. J Gastroenterol 2001;36:166-72.
26. Phillips ML, Nudelman E, Gaeta FC, Perez M, Singhal AK, Hakomori S, et al. ELAM-1 mediates cell adhesion by recognition of a carbohydrate ligand, sialyl-Lex. Science 1990;250:1130-2.
27. Takada A, Ohmori K, Yoneda T, Tsuyuoka K, Hasegawa A, Kiso M, et al. Contribution of carbohydrate antigens sialyl Lewis A and sialyl Lewis X to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. Cancer Res 1993;53:354-61.
28. Hoff SD, Matsushita Y, Ota DM, Cleary KR, Yamori T, Hakomori S, et al. Increased expression of sialyl-dimeric LeX antigen in liver metastases of human colorectal carcinoma. Cancer Res 1989;49:6883-8.
29. Hoff SD, Irimura T, Matsushita Y, Ota DM, Cleary KR, Hakomori S. Metastatic potential of colon carcinoma. Expression of ABO/Lewis-related antigens. Arch Surg 1990;125:206-9.
30. Nakamori S, Kameyama M, Imaoka S, Furukawa H, Ishikawa O, Sasaki Y, et al. Increased expression of sialyl Lewisx antigen correlates with poor survival in patients with colorectal carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical study. Cancer Res 1993,53:3632-7.
31. Kobayashi K, Matsumoto S, Morishima T, Kawabe T, Okamoto T. Cimetidine inhibits cancer cell adhesion to endothelial cells and prevents metastasis by blocking E-selectin expression. Cancer Res 2000;60:3978-84.
32. Matsumoto S, Imaeda Y, Umemoto S, Kobayashi K, Suzuki H, Okamoto T. Cimetidine increases survival of colorectal cancer patients with high levels of sialyl Lewis-X and sialyl Lewis-A epitope expression on tumour cells. Br J Cancer 2002;86:161-7.
33. Chia D, Terasaki PI, Suyama N, Galton J, Hirota M, Katz D. Use of monoclonal antibodies to sialylated Lewisx and sialylated Lewisa for serological test of cancer. Cancer Res 1985;45:435-7.
34. Kannagi R, Fukushi Y, Tachikawa T, Noda A, Shin S, Shigeta K, et al. Quantitative and qualitative characterization of human cancer-associated serum glycoprotein antigens expressing fucosyl or sialyl-fucosyl type 2 chain polylactosamine. Cancer Res 1986;46:2619-26.
35. Zenita K, Kirihata Y, Kitahara A, Shigeta K, Higuchi K, Hirashima K, et al. Fucosylated type-2 chain polylactosamine antigens in human lung cancer. Int J Cancer 1988;41:344-9.
36. Kannagi R. Carbohydrate-mediated cell adhesion involved in hematogenous metastasis of cancer. Glycoconj J 1997;14:577-84.
37. Kannagi R. Carbohydrate blood group antigens and tumor antigens. In: Wong SYC, Arsequell G, editors. Immunobiology of carbohydrates. New York:Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003. p. 1-33.
38. Kannagi R. Carbohydrate-based treatment of cancer metastasis. In: Wong CH, editor. Carbohydrate-based drug discovery. Weinheim, Germany:Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.; 2003. p. 803-29.

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม–ธันวาคม 2553

ความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์[1]
วิชัย ปุริสา[1]
เพ็ญศรี แซ่หลี[1]
อาคม ชัยวีระวัฒนะ[2]

บทคัดย่อ เอ็นไซม์ในกลุ่ม Glutathione S-transferase ที่ชื่อว่า omega เป็นกลุ่มใหม่ที่พบเมื่อไม่นานมานี้ โดยพบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิดของคน แม้ว่าจะมีรายงานพบความหลากหลายของยีน *GSTO1* และ *GSTO2* อีกทั้งยังพบว่าเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งบางชนิด แต่มีรายงานน้อยมากที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีนดังกล่าวกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็ง การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ดูความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการปลอดโรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยการสกัดดีเอ็นเอจากชิ้นเนื้อมะเร็งที่ฝังพาราฟินของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 83 ราย และตรวจหาความหลากหลายของยีน *GSTO2* ด้วยวิธี polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) ผลจากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการปลอดโรคในระยะ 5 ปีของผู้ป่วย โดยสรุปการศึกษานี้พบว่าความหลากหลายของยีน *GSTO2* ไม่ช่วยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม*(วารสารโรคมะเร็ง 2553;30:153-159.)*

[1]งานพันธุศาสตร์ กลุ่มงานวิจัย [2]กลุ่มงานศัลยศาสตร์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ 10400

153-160 pc14.pmd 153 31/1/2554, 22:11

Polymorphism of Glutathione S-Transferase Omega 2 and Patient Outcome in Breast Cancer

by **Sunanta Chariyalertsak[1], Wichai Purisa[1], Pensri Saelee[1], Arkom Chaiwerawattana[2]**

[1]Genetics Section, Research Division, [2]Surgery Division, National Cancer Institute, Bangkok

Abstract **A new class of glutathione S-transferase enzymes, named omega, (GSTO) has recently been identified and shown to be expressed in various human tissues. Though *GSTO1* and *GSTO2* polymorphisms have been reported and found to be associated with the risk of certain cancers, their correlation with cancer-patient outcomes has been demonstrated in a very small number of studies. The aim of this study was to evaluate the potential relationship between *GSTO2* polymorphism and clinical outcome parameters and the disease-free survival of breast-cancer patients. DNA was extracted from the formalin-fixed, paraffin-embedded breast-cancer tissues of 83 patients; gene polymorphism was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). No significant association was found between *GSTO2* polymorphism and clinical outcome parameters or five-year disease-free patient survival. It was concluded that *GSTO2* polymorphism does not influence the clinical outcome or survival of breast cancer patients.** *(Thai Cancer J 2010;30:153-159.)*

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิง โดยทั่วโลกพบอุบัติการณ์เกิดมากกว่า 80 ต่อแสนประชากร[1] และพบมากเป็นอันดับหนึ่งในหญิงไทยเช่นกัน โดยพบในอัตรา 20.9 ต่อแสนประชากร[2] สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมยังไม่ทราบแน่ชัดแม้ว่าจะมีการพบปัจจัยเสี่ยงหลายชนิดที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม เช่น การมีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนสูง การรับประทานอาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูง การมีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง เป็นต้น[3] นอกจากปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมแล้ว พบว่าปัจจัยจากสารพันธุกรรมก็มีบทบาทสำคัญร่วมในการก่อให้เกิดมะเร็งเต้านม[4]

Glutathione S-transferases (GSTs) เป็นเอ็นไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการทำลายพิษ (detoxification) ของยาและสารก่อมะเร็งหลายชนิด[5-7] GST ที่พบใน cytoplasm ของคนมี 7 กลุ่ม ได้แก่ alpha, mu, pi, sigma, theta, zeta และ omega[8] GSTO เป็นกลุ่มที่พบล่าสุดโดยมีสองกลุ่มย่อยคือ GSTO1 และ GSTO2 ส่วนยีนที่ถอดรหัส (encode) ให้เอ็นไซม์สองชนิดนี้อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10 โดยอยู่ห่างกันประมาณ 7.5 kb[9]

จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าความหลากหลายของยีน *GSTO1* และ *GSTO2* เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งบางชนิด ได้แก่ มะเร็ง ตับ, ท่อน้ำดี, เต้านม, และรังไข่[10,11] และยังพบว่า *GSTO2* ชนิด wild-type เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง[12] นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่า *GSTO1* ชนิด wild-type พบสูงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (advanced stage)[13] แต่ยังไม่มีรายงานการศึกษาความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการปลอดโรคในระยะ 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในปีพ.ศ. 2547 และมีผลทางจุลพยาธิวิทยาเป็น invasive ductal carcinoma จำนวน 83 ราย อายุระหว่าง 32-73 ปี ลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้แสดงไว้ในตารางที่ 1 ระยะของโรคแบ่งตาม Cancer TNM staging system ผู้ป่วยไม่ได้รับรังสีรักษาหรือเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด

ตารางที่ 1 ลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 83 ราย

ลักษณะทางพยาธิคลินิก	จำนวน(ราย)
อายุขณะวินิจฉัย (ปี)	
<50	42
≥50	39
ไม่ทราบ	2
ผลจุลพยาธิวิทยา	
WD และ MD	42
PD	41
จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบเซลล์มะเร็ง	
<10	74
≥10	9
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม)	
<5	71
≥5	10
ไม่ทราบ	2
ระยะโรค	
I และ II	62
III และ IV	21
GSTO2	
N142/N142 (wild-type)	44
N142/D142+D142/D142(variant)	39

WD=well differentiation, MD=moderate differentiation, PD=poor differentiation

การสกัดดีเอ็นเอ

ดีเอ็นเอที่ใช้ในการศึกษานี้สกัดจากเนื้อเยื่อมะเร็งที่ฝังพาราฟินของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ซึ่งมีขั้นตอนโดยสรุปดังนี้ นำบล็อกชิ้นเนื้อที่ฝังพาราฟิน (formalin-fixed, paraffin-embedded tissue) ของผู้ป่วยมาตัด section ขนาด 10 μm จำนวน 2-4 แผ่น ใส่ในหลอด 1.5 ml เติม xylene 1.2 ml แล้วเขย่าหลอด นำหลอดที่ได้ไปปั่นที่อุณหภูมิห้อง 5 นาที ความเร็ว 14000 รอบต่อนาที แยกส่วนบนออกจากหลอด ล้าง pellet ที่ได้ด้วย absolute ethanol 1.2 ml แล้วเขย่า

หลอด นำไปปั่นอีกครั้งที่อุณหภูมิห้องนาน 5 นาที ความเร็ว 14000 รอบต่อนาทีแล้วล้างด้วย ethanol อีกครั้ง นำตัวอย่างที่ได้มาผสมกับ Cell Lysis Solution 600 μl และ Proteinase K solution 3 μl (Bio-Rad) นำส่วนผสมไป incubate ที่ 55°ซ พร้อมเขย่าเบาๆ ประมาณ 12 ชั่วโมง แล้วเติม RNase A Solution (Bio-Rad) 3 μl incubate ที่อุณหภูมิห้องนาน 15 นาที แยกดีเอ็นเอออกจากเนื้อเยื่อโดยใช้ AquaPure DNA Isolation Kit (Bio-Rad) ตามคำแนะนำที่แนบมากับชุดน้ำยา หาปริมาณดีเอ็นเอที่ได้โดยใช้เครื่อง spectrophotometer แล้วนำดีเอ็นเอไปเก็บที่ตู้อุณหภูมิ -40°ซ จนกว่าจะใช้

การตรวจหาความหลากหลายของยีน *GSTO2* N142D*

ความหลากหลายของยีน *GSTO2* เกิดจากเบส A เปลี่ยนไปเป็น G ที่ตำแหน่งใน codon 142 สามารถตรวจหาได้ด้วยวิธี PCR-RFLP โดยการขยายยีนด้วยไพรเมอร์ดังนี้ 5' AGG CAG AAC AGG AAC TGG AA 3' และ 5' GAG GGA CCC CTT TTT GTA CC 3' ปริมาตรสุดท้ายที่จะนำไปขยายยีนคือ 50 μl ประกอบด้วย DNA 100 ng, 10mM Tris-Cl pH 9.0, 50mM KCl, 2 mM $MgCl_2$, 200 μM ของแต่ละ dNTP, 1 μM ของแต่ละไพรเมอร์, และ 2 U ของ Taq DNA polymerase การขยายยีนจะเริ่มด้วยอุณหภูมิ 94°ซ 5 นาที และตามด้วยขั้นตอนต่างๆในแต่ละรอบ (cycle) ซึ่งประกอบด้วย denaturation ที่ 94°ซ 1 นาที annealing ที่อุณหภูมิ 60°ซ 1 นาที และ extension ที่ 72 °ซ 1 นาทีจำนวนทั้งหมดรวม 40 รอบ และตามด้วย final extension ที่ 72 °ซ อีก 5 นาที นำ PCR product ที่ได้มาdigest ด้วยเอนไซม์ *MboI* ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37°ซ นาน 18 ชั่วโมง จากนั้นนำมา run ใน 2% agarose gel ดูแถบของ product ที่ถูกตัดโดยย้อมด้วย ethidium bromide จะพบลักษณะต่างกันอยู่ 3 แบบ คือ A/A wild type homozygote จะเห็นแถบท่อนเดียวขนาด 185 bp G/G homozygote พบมี 2 ท่อน ขนาด 122 และ 63 bp และ A/G heterozygote มี 3 ท่อน ขนาด 185, 122 และ 63 bp

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลทางพยาธิคลินิกที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ได้จากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 83 ราย ที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องในช่วง 5 ปี ระยะเวลาปลอดโรคนับตั้งแต่วันที่ผ่าตัดจนถึงวันที่ตรวจพบการกลับคืนของโรคครั้งแรก คณะผู้วิจัยใช้ Cox proportional hazards model ในการวิเคราะห์ผลการพยากรณ์โรคในการปลอดโรคของตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ความหลากหลายของยีน *GSTO2* อายุผู้ป่วยขณะวินิจฉัยผลทางจุลพยาธิวิทยา ขนาดก้อนมะเร็ง จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็ง และระยะโรค และวิเคราะห์ผลของยีน *GSTO2* ต่ออัตราการปลอดโรคใน ระยะ 5 ปี (five-year disease-free survival) ของผู้ป่วยโดยใช้ Kaplan-Meier survival และ log-rank test และใช้ค่า *P* ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

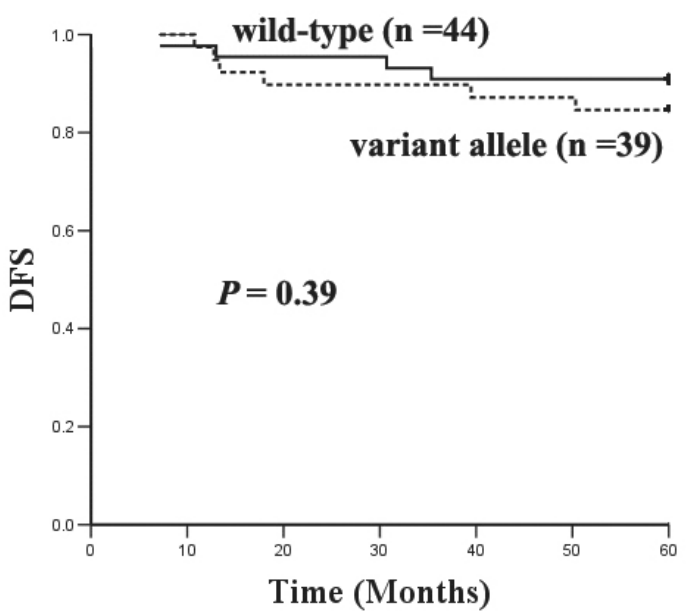
ผลการศึกษา

จากผลการวิเคราะห์ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 83 ราย ทั้งแบบ unadjusted และ adjusted analyses (ตารางที่ 2) พบว่าผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งตั้งแต่ 5 ซม ขึ้นไปเสี่ยงต่อการกลับคืนของโรคภายใน 5 ปีสูงกว่ากลุ่มที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็กกว่า 5 ซม โดยมีค่า unadjusted และ adjusted HR=3.28 และ 6.67 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.09 และ 0.06 ตามลำดับ) นอกจากนั้นไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *GSTO2* อายุผู้ป่วยขณะวินิจฉัย ผลทางจุลพยาธิวิทยา จำนวน

ต่อมน้ำเหลืองที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็ง และระยะโรคกับการปลอดโรคของผู้ป่วย สำหรับผลการวิเคราะห์อัตราการปลอดโรคในระยะ 5 ปีของผู้ป่วย (five-year disease-free survival) กับความหลากหลายของยีน *GSTO2* ก็ไม่พบความสัมพันธ์เช่นกัน (*P*=0.39) (รูปที่ 1)

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 83 ราย

กลุ่มเปรียบเทียบ	Unadjusted		Adjusted	
	HR (95% CI)	*P*	HR (95% CI)	*P*
GSTO2				
N142/D142+D142/D142 vs N142/N142	1.73 (0.45-6.12)	0.40	3.15 (0.74-13.48)	0.12
อายุ (ปี)				
≥50 vs <50	0.30 (0.06-1.43)	0.13	0.31 (0.06-1.62)	0.17
ผลจุลพยาธิ				
PD vs WD และ MD	1.04 (0.30-3.59)	0.95	3.74 (0.67-20.92)	0.13
จำนวนต่อมน้ำเหลือง				
≥10 vs <10	3.92 (1.01-15.22)	0.05	3.13 (0.30-32.60)	0.34
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม)				
≥5 vs <5	3.28 (0.84-12.69)	0.09	6.67 (0.94-47.17)	0.06
ระยะโรค				
III+IV vs I+II	2.08 (0.59-7.37)	0.26	0.99 (0.11-9.21)	1.00



รูปที่ 1 อัตราการปลอดโรคในระยะ 5 ปี ของผู้ป่วยแบ่งตามยีน *GSTO2* ชนิด wild-type (N142/N142) และ variant (N142/D142+D142/D142)

วิจารณ์และสรุป

เนื่องจาก *GSTO* เป็นกลุ่มยีนที่พบเมื่อไม่นานมานี้ จึงมีรายงานเกี่ยวกับยีนในกลุ่มนี้น้อย โดยมีรายงานเพียงสามฉบับเท่านั้นที่ศึกษาความหลากหลายของยีน *GSTO* ต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม รายงานแรกคณะผู้วิจัยได้ศึกษาในหญิงไทยที่เป็นมะเร็งเต้านมจำนวนเพียง 30 ราย พบว่า *GSTO1* ชนิด variant (*GSTO1*A140D*) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม ในขณะที่ความหลากหลายของยีน *GSTO2* ไม่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงดังกล่าว[10] ต่อมา Olsen และคณะ[14]ได้ศึกษาความหลากหลายของยีน *GSTO1* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวเดนมาร์คที่หมดประจำเดือนจำนวน 396 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มี *GSTO1* ชนิด variant เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูงกว่ากลุ่มที่มี *GSTO1* ชนิด wild-type และจากรายงานล่าสุด Chariyalertsak และคณะ[13] ได้ศึกษาความหลากหลายของยีน *GSTO1* และ *GSTO2* ในหญิงไทยที่เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 101 ราย ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *GSTO1* และ *GSTO2* ชนิด variant กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม แต่พบ *GSTO1* ชนิด wild-type (A140/A140) สูงในผู้ป่วยระยะรุนแรง

จากรายงานที่ผ่านมามีการศึกษาเกี่ยวกับความหลากหลายของยีน *GSTO* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเพียงรายงานเดียว โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง พบว่าผู้ป่วยที่มี *GSTO2* ชนิด wild-type (N142/N142) มีอัตราการอยู่รอดต่ำกว่าผู้ป่วยที่มี *GSTO2* ชนิด variant (N142/D142+D142/D142) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[12] แต่ยังไม่มีการศึกษาเรื่องดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ดังนั้นในการศึกษานี้คณะผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่าความหลากหลายของยีน *GSTO2* ไม่มีผลต่อการรักษาทางคลินิกและอัตราการปลอดโรคในระยะ 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จากการศึกษาที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่าความหลากหลายของยีน *GSTO2* อาจช่วยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งบางชนิดเท่านั้น จึงน่าจะมีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Stewart BW, Kleihues P, editors. World Cancer Report. Lyon:IARC Press; 2003.
2. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, editors. Cancer in Thailand. Vol V, 2001-2003. Bangkok; 2010.
3. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005? J Cell Mol Med 2005;9:208-21.
4. Rothman N, Wacholder S, Caporaso NE, Garcia-Closas M, Buetow K, Fraumeni Jr JF. The use of common genetic polymorphisms to enhance the epidemiologic study of environmental carcinogens. Biochim Biophys Acta 2001;1471:C1-10.
5. Mulder GJ, Ouwerkerk-Mahadevan S. Modulation of glutathione conjugation in vivo: how to decrease glutathione conjugation in vivo or in intact cellular systems in vitro. Chem Biol Interact 1997;105:17-34.
6. Pool-Zobel B, Veeriah S, B hmer FD. Modulation of xenobiotic metabolising enzymes by anticarcinogens -- focus on glutathione S-transferases and their role as targets of dietary chemoprevention in colorectal carcinogenesis. Mutat Res 2005;591:74-92.
7. Yang P, Ebbert JO, Sun Z, Weinshilboum RM. Role of the glutathione metabolic pathway in lung cancer treatment and prognosis: a review. J Clin Oncol 2006;24:1761-9.
8. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. Mutat Res 2001;482:21-6.
9. Whitbread AK, Tetlow N, Eyre HJ, Sutherland GR, Board PG. Characterization of the human Omega class glutathione transferase genes and associated polymorphisms. Pharmacogenetics 2003;13:131-44.

10. Marahatta SB, Punyarit P, Bhudisawasdi V, Paupairoj A, Wongkham S, Petmitr S. Polymorphism of glutathione S-transferase omega gene and risk of cancer. Cancer Lett 2006;236:276-81.
11. Pongstaporn W, Rochanawutanon M, Wilailak S, Linasamita V, Weerakiat S, Petmitr S. Genetic alterations in chromosome 10q24.3 and glutathione S-transferase omega 2 gene polymorphism in ovarian cancer. J Exp Clin Cancer Res 2006;25:107-14.
12. Chariyalertsak S, Purisa W, Pongtheerat T. Prognostic importance of *GSTO2* polymorphism in patients with colorectal cancer. Thai Cancer J 2010;30:18-23.
13. Chariyalertsak S, Purisa W, Sangrajrang S. Role of glutathione S-transferase omega gene polymorphisms in breast-cancer risk. Tumori 2009;95:739-43.
14. Olsen A, Autrup H, S rensen M, Overvad K, Tj?nneland A. Polymorphisms of glutathione S-transferase A1 and O1 and breast cancer among postmenopausal Danish women. Eur J Cancer Prev 2008;17:225-9.

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม–ธันวาคม 2553

มะเร็งเต้านมในเพศชาย

เทพ เฉลิมชัย

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมในเพศชายพบได้น้อยมาก อาการที่พบบ่อย ได้แก่ การคลำได้ก้อนที่เต้านมด้วยตนเอง มักไม่มีอาการเจ็บปวด มะเร็งเต้านมในเพศชายมักพบโรคในระยะลุกลามมากตั้งแต่ต้นทั้งระยะที่ 3 และ 4 โดยพบมากกว่าร้อยละ 40 และมักพบในอายุที่มากกว่าเมื่อเทียบกับเพศหญิง สาเหตุของโรคเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนที่ผิดปกติ ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยด้านอาชีพ และ การสัมผัสรังสีจากภายนอก การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดเป็นการรักษาหลักโดยการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด ร่วมกับการตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกด้วย อาจใช้วิธีการตัดต่อมน้ำเหลืองแบบเซนทิเนลก็ได้ การตัดเฉพาะก้อนเนื้องอกออกอาจไม่เหมาะสม เพราะควบคุมโรคได้ไม่ดี การกลับมาเป็นซ้ำสูง ลักษณะทางพยาธิวิทยาส่วนใหญ่พบชนิดเซลล์ท่อน้ำนมมากที่สุด การตรวจพบตัวรับฮอร์โมนให้ผลบวกพบได้ถึงร้อยละ 90 ดังนั้นยาต้านฮอร์โมนชนิดทาม๊อกซิเฟนจึงใช้เป็นยามาตรฐานหลักในการรักษาเสริม ส่วนการฉายรังสีและยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษาเสริมใช้หลักการเดียวกันกับการรักษามะเร็งเต้านมในเพศหญิง การรักษามะเร็งเต้านมในเพศชายในระยะแพร่กระจายส่วนใหญ่ใช้ยาต้านฮอร์โมนเป็นยาหลัก ส่วนยาเคมีบำบัดก็สามารถช่วยประคับประคองผู้ป่วยได้ เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับโรคยังน้อย ดังนั้นความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านมเพศชายจึงมีความสำคัญ และจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อที่จะให้เข้าใจเกี่ยวกับโรค เพิ่มมากขึ้นและเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาด้านการรักษาต่อไป *(วารสารโรคมะเร็ง 2553;30:160-169.)*

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

160-169 pc14.pmd 160 31/1/2554, 22:13

Male Breast cancer

by **Thep Chalermchai**

Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Abstract **Male breast cancer is an uncommon disease. A painless lump in the breast is the most common presentation. Over 40% of male breast cancers present late, with stage III or IV, i.e., advanced, disease. Most male breast cancers tend to be diagnosed at an older age than female breast cancers. The main etiologies included hormonal imbalance, genetic factors, occupation, and prior radiation exposure. Surgery with mastectomy and axillary clearance or sentinel node biopsy is the mainstay of treatment. Less radical procedures than mastectomy, such as wide excision or lumpectomy, represent alternatives but have normally been reported as suboptimal approaches with greater risk of relapse. For histologic subtypes, both invasive and in-situ forms of ductal carcinoma have commonly been diagnosed. Over 90% of these tumors are hormonal-receptor-positive; therefore, hormonal inhibition with tamoxifen is the standard adjuvant therapy. Some individuals would also benefit from adjuvant chemotherapy. The indications for radiotherapy and chemotherapy for males are similar to females with breast cancer. For metastatic disease, hormonal therapy is the main treatment, but chemotherapy can also provide palliation. Little is known about this specific disease; however, more knowledge is being gained and an improved understanding of male breast cancer is increasingly required, to improve clinical knowledge and support further treatment.** *(Thai Cancer J 2010;30:160-169.)*

บทนำ

มะเร็งเต้านมในเพศชายพบได้น้อย ปัจจุบันยังมีข้อมูลเกี่ยวกับโรคนี้ไม่มาก โดยส่วนใหญ่พบในคนสูงอายุ อายุเฉลี่ยประมาณ 70 ปีเมื่อเริ่มวินิจฉัย[1] โดยทั่วไปธรรมชาติของโรคคล้ายกับมะเร็งเต้านมในเพศหญิงกลุ่มสูงอายุที่หมดประจำเดือนแล้ว แต่จะต่างกันตรงที่มะเร็งเต้านมในเพศชายมักมาพบแพทย์ช้า โรคมักอยู่ในระยะลุกลามมาก ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี เนื่องจากขาดความสนใจในอาการที่เกิดขึ้น หรือเชื่อว่าเป็นก้อนเนื้อทั่วไป ทำให้ไม่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะเริ่มต้น[2]

ข้อมูลทางระบาดวิทยา

มะเร็งเต้านมในเพศชายพบได้น้อย มีรายงานความชุกของมะเร็งเต้านมในเพศชายในยุโรปพบ ประมาณ 1:100,000 ราย และพบว่ามะเร็งเต้านมในเพศชาย พบน้อยกว่าร้อยละ 1 เมื่อเทียบกับมะเร็งเต้านมทั้งหมด[3]

อุบัติการณ์มะเร็งเต้านมในเพศชายแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ โดยพบว่า ในบางประเทศเช่น ประเทศอูกันดาหรือประเทศแซมเบียมีอุบัติการณ์เกิดโรคค่อนข้างสูงโดยพบร้อยละ 5-15 ต่อปี[4] เมื่อเทียบกับประเทศญี่ปุ่นที่พบโรคนี้น้อยมากโดยมีอุบัติการณ์เกิดโรคเพียง 5 ราย ต่อประชากร 1,000,000 รายต่อปี[5] และมีรายงานในบางชนชาติเช่นชาวยิวพบอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งเต้านมในเพศชายสูงกว่าค่าเฉลี่ยทั่วไปโดยพบ 2.3 รายต่อ 100,000 รายต่อปี[6]

จากการศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 1989-1995 พบแนวโน้มอัตราการเสียชีวิตของมะเร็งเต้านมในเพศชายในประเทศแถบยุโรปไม่แตกต่างจากอดีตมากนัก ซึ่งต่างจากข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบอุบัติการณ์เกิดโรคเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง สาเหตุ

อาจเนื่องมาจากอายุเฉลี่ยของประชากรในเพศชายในประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มมากขึ้น และอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการก่อให้เกิดโรคนี้

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องของโรค

1. ปัจจัยด้านฮอร์โมนและต่อมไร้ท่อ

ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับภาวะฮอร์โมนเอสโตรเจนสูงหรือจากการขาดฮอร์โมนแอนโดรเจน จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าผู้ที่ได้รับสารเอสโตรเจนจากภายนอก (exogenous estrogen) เช่น กลุ่มชายรักชายที่แปลงเพศที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเสริม[7] มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายเพิ่มขึ้น การศึกษาในผู้ป่วยโรคกลุ่มอาการ Klinefelter's syndrome ที่มีความผิดปกติของโครโมโซมโดยที่มีการเพิ่มขึ้นของโครโมโซม X อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง (47 XXY) ทำให้เกิดภาวะอัณฑะฝ่อ ร่วมกับมีภาวะเต้านมโตผิดขนาด และระดับเทสทอสเตอโรนในเลือดลดลง ผู้ป่วยโรคนี้มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในเพศชายสูงกว่าถึง 20-50 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มชายที่มีโครโมโซมปกติ (46XY)[8] และยังมีรายงานพบว่าโรคอ้วนเป็นสาเหตุที่สำคัญของภาวะฮอร์โมนเอสโตรเจนสูงในเลือดของผู้ชาย ทำให้พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในเพศชายสูงขึ้นถึง 2 เท่า (odds ratio ~ 2) ในผู้ที่มีภาวะอ้วน[9] D'Avanzo และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยชายที่เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 21 ราย กับชายปกติ 82 ราย พบว่าผู้ที่เป็นมะเร็งเต้านมมีภาวะอ้วนมากกว่ากลุ่มชายปกติ[10] นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่าโรคอัณฑะทำงานผิดปกติ เช่น โรคตับอักเสบเรื้อรัง และโรคตับแข็ง, โรคคางทูม, โรคอัณฑะมีข้างเดียว (undescended testis), congenital inguinal hernia และ ผู้ที่เคยผ่าตัดอัณฑะออก มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชาย เช่นเดียวกันฮอร์โมนโปรแลกตินที่เกี่ยวข้องโดยตรงต่อการพัฒนาการของเต้านมในเพศหญิงหรือผลของแอลกอฮอล์ที่ทำให้ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนสูงขึ้นล้วนมีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชาย อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนชัดเจนจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยต่อไป

2. ปัจจัยทางพันธุกรรม

ผู้ชายที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูงถึง 2.5 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีประวัติครอบครัวมาก่อน[3] นอกจากนี้ยังพบว่าชายที่เป็นมะเร็งเต้านมมักมีประวัติญาติใกล้ชิดภายในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมสูง โดยพบสูงถึงร้อยละ 20[11] เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องโดยตรงกับสารพันธุกรรมบางชนิด ที่พบบ่อยได้แก่ ยีน *BRCA1* และ *BRCA2*[12] หรืออาจเป็นสารพันธุกรรมชนิดอื่นที่เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งเต้านมในครอบครัวได้ เช่น โรค Cowden syndrome ที่พบความผิดปกติของยีนควบคุมการก่อมะเร็งชนิด *PTEN* tumor suppressor gene, *CHEK2* เป็นต้น

การศึกษาความชุกของยีนพันธุกรรมชนิด *BRCA1* และ *BRCA2* ในมะเร็งเต้านมของผู้ชาย พบร้อยละ 4-40 ซึ่งพบมากกว่าเมื่อเทียบกับในเพศหญิงที่พบได้ร้อยละ 5-10 และในมะเร็งเต้านมในเพศชายนั้นการตรวจพบสารพันธุกรรมชนิด *BRCA2* พบบ่อยกว่าเมื่อเทียบกับสารพันธุกรรมชนิด *BRCA1*[13] ข้อมูลการศึกษาของกลุ่ม Southern California และ UK study ในกลุ่มมะเร็งเต้านมในเพศชาย ก็ยืนยันผลเช่นเดียวกันพบว่า สารพันธุกรรม *BRCA2* พบได้บ่อยกว่าเมื่อเทียบกับสารพันธุกรรม *BRCA1* แต่ก็เป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรจำนวนไม่มาก การศึกษาเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอายุของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในเพศชายที่มีสารพันธุกรรมชนิด *BRCA2* พบว่าสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มียีนพันธุกรรมชนิด *BRCA1* (59 และ 52 ปีตามลำดับ)[14] นอกจากนี้ กลุ่มอาการของโรค

Klinefelter's syndrome ซึ่งเป็นความผิดปกติของสารพันธุกรรม มีรายงานพบว่ามีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมในเพศชายและมีโอกาสเสี่ยงสูงมากถึง 20-50 เท่า[8]

3. การสัมผัสรังสีจากภายนอก (Radiation effect)

การสัมผัสรังสีจากภายนอก เช่น รังสีจากระเบิดปรมาณู การรักษาในอดีตด้วยการฉายรังสีโรคเนื้องอกธรรมดาที่เต้านม (Gynecomastia)[15] โดยไม่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน มีรายงานพบว่าทำให้เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายมากขึ้น

4. ปัจจัยด้านอาชีพ

การศึกษาถึงความเกี่ยวข้องระหว่างอาชีพกับโรคมะเร็งเต้านมในเพศชาย มีรายงานของ Palli และคณะ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของสารพันธุกรรม โดยเฉพาะสารพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* กับอาชีพของผู้ป่วยในกลุ่มมะเร็งเต้านมในเพศชาย แบบ case-control study พบว่ากลุ่มที่ตรวจพบพาหะสารพันธุกรรม *BRCA* ทั้งสารพันธุกรรม *BRCA1* และ *BRCA2* จำนวน 23 ราย พบสัดส่วนของอาชีพขับรถขนส่ง (truck driver) สูงกว่าประมาณ 25 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีพาหะสารพันธุกรรม *BRCA*[16]

นอกจากนี้งานวิจัยในคนที่ทำงานในสิ่งแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูงกว่าปกติ พบอุบัติการณ์มะเร็งเต้านมในเพศชายสูงขึ้นด้วย เช่น คนที่ทำงาน ในโรงงานเหล็กช่างเตาเผา[17] McLaughlin และคณะ ได้รายงานถึงอุบัติการณ์มะเร็งเต้านมในเพศชายสูงมากในชายที่ทำงานในโรงงานสบู่และน้ำหอม และเชื่อว่าน่าจะมีสาเหตุมาจากการอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูงเป็นเวลานาน และทำให้เกิดผลโดยตรงต่อการเสียการทำงานของอัณฑะทำให้ไม่สามารถผลิตฮอร์โมนได้ อย่างไรก็ตามมีข้อมูลขัดแย้งกับผลงานวิจัยดังกล่าวโดยการทำ case-control study ของกลุ่มนักวิจัยในประเทศสวิตเซอร์แลนด์ร่วมกับฝรั่งเศส พบว่าในกลุ่มคนงานที่ทำงานในสิ่งแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูงกว่าปกติไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในเพศชาย

นอกจากนั้น ยังมีรายงานการศึกษาพบว่ามีความเกี่ยวข้องระหว่างโรคมะเร็งเต้านมในเพศชายกับสารก่อมะเร็งเช่น สาร polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) ที่พบบ่อยจากควันบุหรี่ และการสัมผัสพลังงานสนามแม่เหล็ก (electromagnetic field) แต่ก็ยังไม่ได้เป็นข้อสรุปถึงความเกี่ยวข้องกันอย่างชัดเจน จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

อาการ และอาการแสดง

อาการที่พบบ่อยได้แก่ การคลำได้ก้อนที่เต้านมด้วยตนเอง มักไม่มีอาการเจ็บปวด พบได้ร้อยละ 75 อาการปวดที่ก้อนร้อยละ 5 หัวนมบุ๋มผิดปกติร้อยละ 9 มีน้ำเลือดไหลออกจากหัวนมร้อยละ 6 และแผลที่เต้านมร้อยละ 6 แต่กรณีที่มะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ตั้งแต่ต้นโดยไม่มีก้อนที่เต้านมพบได้น้อย[18]

เนื่องจากมะเร็งเต้านมในเพศชายพบน้อยมาก ความสนใจต่ออาการของโรคของผู้ป่วยและแพทย์จึงมีน้อยส่งผลให้ได้รับการวินิจฉัยล่าช้า โรคจึงมักพบในระยะลุกลาม การศึกษาในปี ค.ศ. 1995 มีรายงานสนับสนุนเพิ่มเติมพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์หลังมีอาการนานถึง 21 เดือน และมักส่งผลโดยตรงต่อการลุกลามของโรค[19]

จากรายงานการวิจัยที่ผ่านมา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์ในระยะที่โรคลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว และพบว่ามากกว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยตรวจพบโรคในระยะแพร่กระจายทั้งระยะที่ 3 และ 4 ซึ่งต่างจากโรคมะเร็งเต้านมในเพศหญิงที่มาพบแพทย์ในระยะเริ่มต้นมากกว่า[20] นอกจากนี้มะเร็ง

เต้านมในเพศชายมักกระจายไปที่กล้ามเนื้อหน้าอกและกระดูกซี่โครงได้รวดเร็ว และบ่อยกว่ามะเร็งเต้านมในเพศหญิง เนื่องจากในเพศชายนั้นมีเนื้อเยื่อเต้านมที่น้อยกว่าในเพศหญิงทำให้โรคลุกลามได้ง่ายและยากที่จะทำการผ่าตัดออกได้ทั้งหมด

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมในเพศชายพบชนิด Invasive ductal carcinoma ได้บ่อยที่สุดโดยพบมากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งคล้ายกับมะเร็งเต้านมในเพศหญิง[21] ต่างกันตรงที่ว่ามะเร็งเต้านมในเพศชายส่วนใหญ่ มักพบเป็นชนิด high grade (grade II, III) โดยพบมากถึงร้อยละ 80[22] สำหรับชนิด ductal carcinoma in situ (DCIS) พบน้อย ประมาณร้อยละ 10 อาจพบชนิด papillary หรือ medullary type ได้บ้างแต่ไม่บ่อย บางครั้งอาจพบลักษณะของ neuroendocrine differentiation สำหรับชนิด lobular type พบได้น้อย

จากผลงานวิจัยที่ผ่านมา เกี่ยวกับการตรวจพบตัวรับฮอร์โมน (hormonal receptor) ในมะเร็งเต้านมเพศชาย มีรายงานพบได้บ่อย ทั้งชนิดตัวรับชนิดเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER) พบได้ถึงมากกว่าร้อยละ 90 และตัวรับชนิดโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor, PR) พบได้ถึงร้อยละ 92-96[23] Meijer-van Gelder และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบตัวรับฮอร์โมนของมะเร็งเต้านมในชาย 40 ราย และหญิง 414 ราย พบว่ามะเร็งเต้านมในเพศชายตรวจพบว่ามีตัวรับฮอร์โมนชนิดเอสโตรเจนร้อยละ 77 และตัวรับฮอร์โมนชนิดโปรเจสเตอโรนร้อยละ 69[24] นอกจากนี้ยังมีรายงานการตรวจพบตัวรับฮอร์โมนชนิดแอนโดรเจน (androgen receptor) ในมะเร็งเต้านมในเพศชายด้วยโดยพบได้ร้อยละ 39-95 ส่วนการตรวจยีนเฮอร์ทู (HER-2 gene) พบได้น้อยมากในมะเร็งเต้านมในเพศชาย[25]

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมในเพศชายประกอบด้วยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจเอกซ์เรย์เต้านมด้วยเครื่อง mammogram หรือเครื่องอัลตราซาวด์[26] ร่วมกับ การตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัยด้วยวิธี fine needle aspiration (FNA) หรือ วิธีตัดชิ้นเนื้อแบบ core biopsy ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้วิธี core biopsy เนื่องจากสามารถตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัยได้ดีกว่า จากรายงานศึกษาวิจัยในผู้ชายที่ตรวจพบก้อนที่เต้านมด้วยเครื่องเอกซ์เรย์เต้านมชนิด mammography พบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม โดยพบว่ามีความไว (sensitivity) สูงถึงร้อยละ 92 และความจำเพาะ (specificity) สูงร้อยละ 90[26] การตรวจหินปูนขนาดเล็ก หรือ microcalcification พบได้น้อยในโรคมะเร็งเต้านมในเพศชายเมื่อเทียบกับมะเร็งเต้านมในหญิง และลักษณะก้อนเนื้องอกแบบ solid lesion หรือ complex cystic mass จากการตรวจด้วยวิธีอัลตราซาวด์เต้านมในเพศชาย พบว่าเกี่ยวข้องกับมะเร็งได้บ่อย จึงแนะนำให้ตัดชิ้นส่งตรวจทุกราย เพื่อแยกว่าเป็นมะเร็งหรือไม่

การรักษา

การรักษาโรคมะเร็งเต้านมในเพศชาย แบ่งเป็นการรักษาระยะเริ่มแรกและระยะแพร่กระจาย

การรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรก

1) การผ่าตัด

โรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรกในเพศชายคล้ายกับเพศหญิง การรักษาหลักคือการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก เช่น การผ่าตัดวิธี total mastectomy

หรือการตัดเฉพาะก้อนมะเร็งออก ด้วยวิธี wide excision โรคมะเร็งเต้านมในเพศชายจำเป็นต้องตัดหัวนมออกร่วมด้วยเสมอ เนื่องจากเนื้อเยื่อเต้านมในเพศชายมีน้อยและมักอยู่ตรงกลางเต้านม มีข้อมูลงานวิจัยบางฉบับพบว่า การทำวิธี wide excision อาจจะไม่เหมาะสม เพราะควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ไม่ดีนัก การกลับมาเป็นซ้ำเฉพาะที่มีสูงกว่า เมื่อเทียบกับการทำ mastectomy[27]

การทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณรักแร้ (axillary dissection) แนะนำให้ทำในกรณีที่เป็นมะเร็งแบบ invasive form เท่านั้นโดยสามารถทำได้ทั้งการตัดต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด หรือวิธีการตัดต่อมน้ำเหลืองแบบเซนทิเนล (sentinel node biopsy) โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตจากการตรวจร่างกาย วิธีการตัดต่อมน้ำเหลืองแบบเซนทิเนลได้ผลดี และมีความถูกต้องแม่นยำสูง ภาวะแทรกซ้อนต่ำ[28]

2) รังสีรักษา (Radiotherapy)

การฉายรังสีเพื่อการรักษาเสริม (adjuvant radiotherapy) พบได้บ่อยกว่าในโรคมะเร็งเต้านมในเพศชาย เมื่อเทียบกับมะเร็งเต้านมในเพศหญิง สาเหตุอาจเนื่องมาจากโรคมะเร็งเต้านมในเพศชายตรวจพบในระยะลุกลาม และโรคมีความรุนแรงมากกว่า อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างผลการรักษาด้วยการฉายรังสีเสริมระหว่างมะเร็งเต้านมในเพศหญิงและชายโดยเทียบในแต่ละระยะของโรคว่ามีผลการรักษาแตกต่างกันอย่างไร

จากข้อมูลการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านมในเพศหญิง พบว่าสามารถลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำที่เดิมได้ถึงร้อยละ 60-70 และยังเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยได้[29] มีรายงานการศึกษาย้อนหลังถึงผลการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีในมะเร็งเต้านมในเพศชาย พบอัตราการกลับมาเป็นซ้ำที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 3-20[30] อย่างไรก็ตามข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยปริมาณไม่มาก และยังไม่มีข้อมูลที่ยืนยันถึงผลการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมในเพศชายได้ ข้อบ่งชี้ในการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีรักษามะเร็งเต้านมในเพศชายใช้เกณฑ์เดียวกันกับโรคมะเร็งเต้านมในเพศหญิง

3) การรักษาเสริมด้วยยา

3.1 ยาต้านฮอร์โมน tamoxifen

ยา tamoxifen เป็นยาต้านฮอร์โมนชนิด selective estrogen receptor modulator (SERM) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งที่ตัวรับฮอร์โมนเพศหญิง ปัจจุบันใช้เป็นยามาตรฐานหลักในการรักษาเสริมในมะเร็งเต้านมในเพศหญิงที่มีตัวรับฮอร์โมนเพศหญิงทั้งตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน และ/หรือตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน พบว่ายา tamoxifen เพื่อการรักษาเสริม สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในมะเร็งเต้านมในเพศหญิงที่มีตัวรับฮอร์โมนเพศหญิงได้[31]

จากข้อมูลงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของมะเร็งเต้านมในเพศชาย ตรวจพบว่ามีตัวรับฮอร์โมนเพศหญิง ดังนั้นการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนตัวรับฮอร์โมนเพศหญิงชนิด tamoxifen จึงเป็นวิธีการรักษาเสริมที่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มนี้และต้องกินยา 5 ปีเหมือนเพศหญิง

อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการรักษาด้วยยา tamoxifen ในมะเร็งเต้านมในเพศชายได้แก่ อารมณ์ทางเพศลดลงพบได้ร้อยละ 29 น้ำหนักเพิ่มร้อยละ 25 รู้สึกร้อนวูบวาบร้อยละ 21 และ/หรืออารมณ์เปลี่ยนแปลงร้อยละ 21

3.2 ยาเคมีบำบัด

ข้อมูลงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในมะเร็งเต้านมเพศชายมีน้อย จากการศึกษาของ Bagley และคณะ โดยทำการศึกษาในมะเร็งเต้านมเพศชายจำนวน 24 รายที่เป็นมะเร็ง

เต้านมระยะที่ 2 และมีการกระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย โดยผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตรยา CMF (cyclophosphamide, metrotrexate, 5-FU) เพื่อการรักษาเสริมพบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ได้ถึงร้อยละ 80 ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นที่มีรายงานในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด[32]

งานวิจัยจากศูนย์มะเร็ง MD Anderson Cancer Center ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 51 ราย โดยได้ยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษาเสริม แต่ได้รับสูตรยาที่แตกต่างกัน เช่น สูตรยา anthracycline ร้อยละ 81 สูตรยา taxane ร้อยละ 9 และสูตรยา CMF ร้อยละ 16 เป็นต้น และบางส่วนอาจได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมน tamoxifen ร่วมด้วย พบว่าในกลุ่มที่ไม่พบโรคแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และ 10 ปี เท่ากับร้อยละ 86 และ 75 ตามลำดับ และในกลุ่มที่พบโรคแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และ 10 ปี ที่ต่ำกว่า เท่ากับร้อยละ 70 และ 43 ตามลำดับ[32] นอกจากนี้ผู้ที่มีมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองและได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษาเสริมยังสามารถลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคได้ถึงร้อยละ 22 (HR=0.78) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ[33] สำหรับการศึกษาของ Yildirim และคณะ ได้เก็บข้อมูลย้อนหลัง การให้ยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษาเสริมในมะเร็งเต้านมเพศชายจำนวน 121 ราย ได้ยืนยันว่ายาเคมีบำบัดสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ได้[34]

จากข้อมูลที่กล่าวข้างต้น สรุปได้ว่าการได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษาเสริมมีประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในเพศชาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มีโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว โดยมีข้อพิจารณาการใช้ยาเคมีบำบัดเหมือนมะเร็งเต้านมในเพศหญิง ส่วนข้อจำกัดของงานวิจัยที่ผ่านมาก็คือจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีปริมาณน้อย ยังไม่มีการศึกษาวิจัยเชิงก้าวหน้าเพื่อศึกษาถึงข้อมูลตรงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มใดที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับมาเป็นซ้ำและจำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด รวมถึงผู้ป่วยกลุ่มใดที่ไม่มีความเสี่ยงหรือมีความเสี่ยงน้อยและไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมเช่นกัน

3.3 ยาต้านยีน HER-2

สำหรับ การศึกษาถึงการรักษาเสริมด้วยยาต้านยีน HER-2 หรือยา trastuzumab ในการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มียีน HER-2 ร่วมด้วยในกลุ่มเพศชาย ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบชัดเจน[35]

การรักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายหวังผลเพื่อการประคับประคองผู้ป่วย เพื่อควบคุมอาการ และเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยเป็นหลัก

1. ยาต้านฮอร์โมนเพศ (Hormonal therapy)

การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนมีรายงานเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเริ่มจากการใช้ยากลุ่ม tamoxifen, androgen, anti-androgen และ progestin และพบว่าได้ผลการตอบสนองประมาณร้อยละ 32-75[36] หลักจากนั้นการรักษาด้วย gonadal ablation ได้รับความนิยมน้อยลงจากเดิมเนื่องจากให้ผลการรักษาใกล้เคียงกัน และมีผลข้างเคียงมากกว่า สำหรับยาต้านเอนไซม์อะโรมาเทส (aromatase inhibitor) มีรายงานการศึกษาด้วยยา anastrozole และยา letrozole เพื่อการรักษาในผู้ป่วยชายที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่าให้ผลตอบสนองดีต่อการรักษา และสามารถยับยั้งโรคได้[37,38] ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มมากขึ้นเพื่อ

นำไปสู่แนวทางการนำยากลุ่มนี้มาใช้เป็นมาตรฐานการรักษาต่อไป

2. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อประคับประคองเป็นอีกวิธีการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ส่วนใหญ่ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนมาแล้ว แต่ไม่ได้ผลต่อการรักษา หรือได้ผลต่อการรักษาในช่วงเริ่มต้นต่อมาไม่ได้ผลในภายหลัง จากรายงานการวิจัยการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในเพศชาย พบผลการตอบสนองต่อการรักษาประมาณร้อยละ 13-67 ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสูตรยาที่ได้รับ แต่ข้อมูลส่วนใหญ่ยังศึกษาในผู้ป่วยจำนวนไม่มากนัก[39]

การพยากรณ์โรค

ปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการพยากรณ์โรคคือ ระยะของโรคขณะที่ได้รับการวินิจฉัย (staging at diagnosis) และการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (nodal status) อัตราการรอดชีวิตโดยเฉลี่ยที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 40-65 สำหรับอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีแยกตามระยะโดยพบร้อยละ 75-100 ในระยะที่ 1, ร้อยละ 50-80 ในระยะที่ 2 และร้อยละ 30-60 ในระยะที่ 3[40] มีรายงานวิจัยบางส่วน พบว่ามะเร็งเต้านมในเพศชายมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับเพศหญิง อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาโดยเปรียบเทียบการพยากรณ์โรคของมะเร็งเต้านมระหว่างชายและหญิงแยกตามระยะของโรค การกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองพบว่าการพยากรณ์ โรคไม่แตกต่างกัน ส่วนสาเหตุที่ทำให้มะเร็งเต้านมในเพศชาย มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเท่าในเพศหญิงอาจเนื่องมาจากการตรวจพบในระยะของโรคที่ลุกลามมากกว่า อายุมาก และมีโรคประจำตัวหลายชนิด[40]

สรุป

มะเร็งเต้านมในเพศชายพบน้อย มักมาพบแพทย์ช้า โรคมักอยู่ในระยะลุกลามมากทำให้พยากรณ์โรคไม่ดี ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายในปัจจุบันเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนที่ผิดปกติ ถึงแม้มีรายงานว่าภาวะที่อัณฑะทำงานผิดปกติอาจจะเกี่ยวข้องกับโรคก็ตาม

ผู้ชายที่มีก้อนที่เต้านม จำเป็นต้องได้รับการตรวจและดูแลเช่นเดียวกับเพศหญิง แม้ส่วนใหญ่พบว่าเป็นเนื้องอกธรรมดา และแม้ว่ามะเร็งเต้านมในเพศชายส่วนใหญ่คล้ายกับมะเร็งเต้านมในผู้หญิง แต่การศึกษาวิจัยถึงกลไกการเกิดโรคธรรมชาติของโรคและการรักษาเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีเพิ่มมากขึ้น

การรักษามะเร็งเต้านมในเพศชายขึ้นอยู่กับระยะและโรคประจำตัวของผู้ป่วย การรักษาหลักคือการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก การรักษาเสริมส่วนใหญ่ใช้การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนเพศ หรือบางครั้งอาจจำเป็นต้องใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่เสี่ยงต่อการกลับมาเป็นซ้ำ สำหรับมะเร็งระยะแพร่กระจาย เนื่องจากส่วนใหญ่มีตัวรับฮอร์โมน ดังนั้นจึงมักเริ่มการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนเพศก่อนเช่น ยา tamoxifen กรณีที่ตรวจไม่พบตัวรับฮอร์โมน หรือกรณีที่รักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนแล้วไม่ได้ผล การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก็เป็นยาที่สามารถนำมาใช้ได้และได้ผลดี

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับมะเร็งเต้านมในเพศชายยังมีไม่มากนัก มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมทั้งในด้านความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรค ข้อมูลเกี่ยวกับทางสารพันธุกรรมและอนุชีวพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง การรักษาที่ต้องมีการพัฒนาทั้งด้านวิธีการผ่าตัด การฉายรังสี การรักษาด้วยยาต้าน

ฮอร์โมน ยาเคมีบำบัด รวมถึงการรักษาแนวใหม่ด้วยยากลุ่ม targeted therapy

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ.พรชัย สิทธิศรัณย์กุล ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ช่วยแนะนำและให้ความรู้ที่เป็นประโยชน์ต่อผู้เขียนเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet 2006;367:595-604.
2. O'Malley CD, Prehn AW, Shema SJ, Glaser SL. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. Cancer 2002;94:2836-43.
3. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. Int J Cancer 1993;53:538-49.
4. Ojara EA. Carcinoma of the male breast in Mulago Hospital, Kampala. East Afr Med J 1978;55: 489-91.
5. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ 1976;15:1-583.
6. Steinitz R, Katz L, Ben-Hur M. Male breast cancer in Israel: selected epidemiological aspects. Isr J Med Sci 1981;17:816-21.
7. Symmers WSC. Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics. Brit Med J 1968;2:83-5.
8. Harnden DG, Maclean N, Langlands AO. Carcinoma of the breast and Klinefelter's syndrome. J Med Genet 1971;8:460-1.
9. Hsing AW, McLaughlin JK, Cocco P, Chien HTC, Fraumeni JF. Risk factors for male breast cancer (United States). Cancer Causes Control 1998;9:269-75.
10. D'Avanzo B, La Vecchia C. Risk factors for male breast cancer. Br J Cancer 1995;71:1359-62.
11. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A. Risk factors for male breast cancer--a case-control study from Scandinavia. Acta Oncol 2001;40:467-71.
12. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, et al. Mutation analysis of *BRCA1* and *BRCA2* in a male breast cancer population. Am J Hum Genet 1997;602: 313-9.
13. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:1126-35.
14. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10,000 individuals. J Clin Oncol 2002;20:1480-90.
15. Lowell DM, Martineau RG, Luria SB. Carcinoma of the male breast following radiation. Report of a case occurring 35 years after radiation therapy of unilateral prepubertal gynecomastia. Cancer 1968;22: 585-6.
16. Palli D, Masala G, Mariani-Costantini R, Zanna I, Saieva C, Sera F, et al. A gene-environment interaction between occupation and BRCA1/BRCA2 mutations in male breast cancer? Eur J Cancer 2004;40:2474-9.
17. Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Risk factors for male breast cancer. J Natl Cancer Inst 1985;74: 371-5.
18. Treves N, Holleb AI. Cancer of the male breast; a report of 146 cases. Cancer 1955;8:1239-50.
19. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Velten M, De Lafontan B, Marchal C, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. Eur J Cancer 1995;31:1960-4.
20. Van Geel AN, van Slooten EA, Mavrunac M, Hart AA. A retrospective study of male breast cancer in Holland. Br J Surg 1985;72:724-7.
21. Ramantanis G, Besbeas S, Garas JG. Breast cancer in the male: a report of 138 cases. World J Surg 1980;4:621-3.
22. Stalsberg H, Thomas DB, Rosenblatt KA, Jimenez LM, McTiernan A, Stemhagen A, et al. Histologic types and hormone receptors in breast cancer in men: a population-based study in 282 United States men. Cancer Causes Control 1993;4:143-51.
23. Rayson D, Erlichman C, Suman VJ, Roche PC, Wold LE, Ingle JN, et al. Molecular markers in male breast carcinoma. Cancer 1998;83:1947-55.

24. Meijer-van Gelder ME, Look MP, Bolt-de Vries J, Peters HA, Klijn JG, Foekens JA. Clinical relevance of biologic factors in male breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001;68:249-60.
25. Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, Reddy V, Francescatti D. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. Am J Surg 2001;182:389-92.
26. Stewart RA, Howlett DC, Hearn FJ. Pictorial review: the imaging features of male breast disease. Clin Radiol 1997;52:739-44.
27. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. Cancer 1998;83:498-509.
28. De Cicco C, Baio SM, Veronesi P, Trifir G, Ciprian A, Vento A, et al. Sentinel node biopsy in male breast cancer. Nucl Med Commun 2004;25:139-43.
29. No authors listed. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000;355:1757-70.
30. Stranzl H, Mayer R, Quehenberger F, Prettenhofer U, Willfurth P, St ger H, et al. Adjuvant radiotherapy in male breast cancer. Radiother Oncol 1999;53:29-35.
31. No authors listed. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351:1451-67.
32. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. Am J Clin Oncol 1987;10:55-60.
33. Patel HZ 2nd, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Hortobagyi, Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. Cancer 1989;64:1583-5.
34. Yildirim E, Berberoğlu U. Male breast cancer: a 22-year experience. Eur J Surg Oncol 1998;24:548-52.
35. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. Cancer 2005;104:2359-64.
36. Patel HZ 2nd, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Hortobagyi, Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. Cancer 1989;64:1583-5.
37. Zabolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. J Surg Oncol 2005;90:26-30.
38. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. Am J Clin Oncol 2002;25:235-7.
39. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Sahin AA, Ross MA. Carcinoma of the male breast. Ann Intern Med 1992;117:771-7.
40. Joshi MG, Lee AK, Loda M, Camus MG, Pedersen C, Heatley GJ, et al. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. Cancer 1996;77:490-8.

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม–ธันวาคม 2553

ดัชนีผู้นิพนธ์
วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 30 ฉบับที่ 1–4 2553

กรรณิกา มาฆะเซ็นต์
- จุลชีพที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล และการดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยมะเร็ง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 68-76.

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ
- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

ขวัญใจ ตั้นเจริญ
- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

จุฑาทิพย์ พันธุ์วร
- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

จุไรรัตน์ ธรรมเพียร
- ความถี่ของการติดเชื้อ EBV HCV และ HIV กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยในศูนย์มะเร็งลพบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 24-31.

จุฬาลักษณ์ ขันบุญ
- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล
- ระบาดวิทยาของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ใหญ่: ระบาดวิทยาเชิงพรรณนา. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 77-83.

ชนินทร์ อภิวาณิชย์
- การตรวจหาปริมาณ CSLEX (sialyl LewisX) ในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 145-152.

ช่อแก้ว โตวณะบุตร
- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

ชัยพร กันกา
- ความถี่ของการติดเชื้อ EBV HCV และ HIV กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยในศูนย์มะเร็งลพบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 24-31.

ฐาปนา ตั้งชีวินศิริกุล
- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

ดนัย ทิวาเวช
- การพัฒนาวิธีตรวจหา *GSTM1* และ *GSTT1* Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกด้วยวิธี multiplex PCR. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 94-103.
- การตรวจหาปริมาณ CSLEX (sialyl LewisX) ในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 145-152.

ญานิณี จรัสวิศรุตพร
- การพัฒนาวิธีตรวจหา *GSTM1* และ *GSTT1* Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกด้วยวิธี multiplex PCR. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 94-103.

ทรงคุณ วิญญูวรรธน์

- การเปรียบเทียบวิธีการตรวจหายีน *HER-2/neu* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Real-Time quantitative PCR กับวิธี Immunohistochemistry และ Chromogenic *In Situ* hybridization. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 104-111.

เทพ เฉลิมชัย

- มะเร็งเต้านมในเพศชาย. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 160-169.

ธเนศ พงศ์ธีรัตน์

- การใช้ความหลากหลายของยีน *GSTO2* ช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 18-23.

นภารัตน์ คุ้มวงษ์

- จุลชีพที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล และการดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยมะเร็ง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 68-76.

ปิติ พรประเสริฐสุข

- ความถี่ของการติดเชื้อ EBV HCV และ HIV กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยในศูนย์มะเร็งลพบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 24-31.

ประจวบ หนูอุไร

- ความปวด การจัดการความปวด และความต้องการการช่วยเหลือในการบรรเทาปวดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกขณะได้รับการรักษาโดยการใส่แร่กัมมันตรังสีชนิดอัตราแผ่ปริมาณรังสีสูง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 4-17.

ปรีชา เรืองเวชวรชัย

- การเปรียบเทียบวิธีการตรวจหายีน *HER-2/neu* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Real-Time quantitative PCR กับวิธี Immunohistochemistry และ Chromogenic *In Situ* hybridization. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 104-111.

พรทิพา บรรทมสินธุ์

- พฤติกรรมของผู้ดูแลผู้ป่วยมุสลิมที่ป่วยเป็นมะเร็งระยะสุดท้าย. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 45-54.

พรศรี ปฏิมานุเกษม

- การเปรียบเทียบปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระระหว่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป และน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวอบแห้ง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 127-134.

เพ็ญศรี แซ่หลี

- ความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 153-159.

ยุทธนา ปัญญางาม

- การเปรียบเทียบปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระระหว่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป และน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวอบแห้ง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 127-134.

ยุทธนา สุดเจริญ

- จุลชีพที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล และการดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยมะเร็ง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 68-76.

ลัพณา กิจรุ่งโรจน์

- ความปวด การจัดการความปวด และความต้องการการช่วยเหลือในการบรรเทาปวดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกขณะได้รับการรักษาโดยการใส่แร่กัมมันตรังสีชนิดอัตราแผ่ปริมาณรังสีสูง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 4-17.

วงจันทร์ เพชรพิเชฐเชียร

- ความปวด การจัดการความปวด และความต้องการการช่วยเหลือในการบรรเทาปวดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกขณะได้รับการรักษาโดยการใส่แร่กัมมันตรังสีชนิดอัตราแผ่ปริมาณรังสีสูง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 4-17.

วัชรี เจริญผล

- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

วันเฉลิม นันท์วิฑิตพงศ์

- การตรวจหาปริมาณ CSLEX (sialyl LewisX) ในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 145-152.

วันวิสา มังกรเพชร

- ความถี่ของการติดเชื้อ EBV HCV และ HIV กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยในศูนย์มะเร็งลพบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 24-31.

วรยุพา ถมปัด

- จุลชีพที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล และการดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยมะเร็ง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 68-76.

วรางคณา จุ้งลก

- กรดเอลลาจิกและฤทธิ์ต้านมะเร็ง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 112-119.

วิขัย ปุริสา

- การใช้ความหลากหลายของยีน *GSTO2* ช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 18-23.
- การเปรียบเทียบวิธีการตรวจหายีน *HER-2/neu* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Real-Time quantitative PCR กับวิธี Immunohistochemistry และ Chromogenic *In Situ* hybridization. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 104-111.
- ความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 153-159.

สกล สิงหะ

- พฤติกรรมของผู้ดูแลผู้ป่วยมุสลิมที่ป่วยเป็นมะเร็งระยะสุดท้าย. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 45-54.

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

- การพัฒนาวิธีตรวจหา *GSTM1* และ *GSTT1* Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกด้วยวิธี multiplex PCR. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 94-103.

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

- การใช้ความหลากหลายของยีน *GSTO2* ช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 18-23.
- การเปรียบเทียบวิธีการตรวจหายีน *HER-2/neu* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Real-Time quantitative PCR กับวิธี Immunohistochemistry และ Chromogenic *In Situ* hybridization. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 104-111.
- ความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 153-159.

ศิวพร นนทะดี

- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

ศุลีพร แสงกระจ่าง

- ความถี่ของการติดเชื้อ EBV HCV และ HIV กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยในศูนย์มะเร็งลพบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 24-31.
- วิตามินดีกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 32-39.
- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

ไหมมูน๊ะ คลังข้อง

- พฤติกรรมของผู้ดูแลผู้ป่วยมุสลิมที่ป่วยเป็นมะเร็งระยะสุดท้าย. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 45-54.

อดิศักดิ์ ศรพรหม

- การตรวจหาปริมาณ CSLEX (sialyl LewisX) ในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 145-152.

อรวรรณ พู่พิสุทธิ์

- วิตามินดีกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 32-39.

อรวรรณ เหล่าอารีย์

- ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

อาคม ชัยวีระวัฒนะ

- การตรวจหาปริมาณ CSLEX (sialyl LewisX) ในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 145-152.
- ความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 153-159.

AUTHOR INDEX

Thai Cancer J Vol. 30, No. 1-4, 2010

Araya Adulbhan

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Chariya Sanguansai

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Daoroong Thepsuwan

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Jantana Yahaufai

- Immunomodulatory Effect of *Acanthus ebracteatus* Vahl. Aqueous Extract on Macrophage Function. Vol. 30, No. 2, p. 55-67.

Kanokwan Tabtimsri

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Lumyong Krairittichai

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Nithinai Tangprasert

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Ousa Naksuwan

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Orawan Muangsamran

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Paranee Ratanaphasura

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Pentipya Chaowalit

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Pongpun Siripong

- Immunomodulatory Effect of *Acanthus ebracteatus* Vahl. Aqueous Extract on Macrophage Function. Vol. 30, No. 2, p. 55-67.

Porntip Boonpen

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Sujira Foongfaung

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Siriporn Talacheep

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Sukumarn Sanersak Swangvaree

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Takafumi Ishida

- การพัฒนาวิธีตรวจหา *GSTM1* และ *GSTT1* Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกด้วยวิธี multiplex PCR. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 94-103.

Wacharee Limpanasithikul

- Immunomodulatory Effect of *Acanthus ebracteatus* Vahl. Aqueous Extract on Macrophage Function. Vol. 30, No. 2, p. 55-67.

Watchraporn Boonrung

- Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม–ธันวาคม 2553

ดัชนีชื่อเรื่อง

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 30 ฉบับที่ 1–4 2553

กรดเอลลาจิกและฤทธิ์ต้านมะเร็ง.

- วรางคณา จุ้งลก. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 112-119.

การใช้ความหลากหลายของยีน *GSTO2* ช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง.

- สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, วิชัย ปุริสา, ธเนศ พงศ์ธีรัตน์. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 18-23.

การตรวจหาปริมาณ CSLEX (sialyl LewisX) ในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม.

- ดนัย ทิวาเวช, วันเฉลิม นันท์วิฑิตพงศ์, อดิศักดิ์ ศรพรหม, ชนินทร์ อภิวาณิชย์, อาคม ชัยวีระวัฒนะ. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 145-152.

การเปรียบเทียบปริมาณสารประกอบฟีนอลและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระระหว่างเครื่องดื่มชาเขียวสำเร็จรูป และน้ำชาชงสดจากใบชาเขียวอบแห้ง.

- พรศรี ปฏิมานุเกษม, ยุทธนา ปัญญางาม. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 127-134.

การเปรียบเทียบวิธีการตรวจหายีน *HER–2/neu* ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Real–Time quantitative PCR กับวิธี Immunohistochemistry และ Chromogenic *In Situ* hybridization.

- ปรีชา เรืองเวชวรชัย, สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, วิชัย ปุริสา, ทรงคุณ วิญญูวรรธน์. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 104-111.

การพัฒนาวิธีตรวจหา *GSTM1* และ *GSTT1* Polymorphisms ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกด้วยวิธี multiplex PCR.

- ดนัย ทิวาเวช, สมจินต์ จินดา วิจักษณ์, ญานิณี จรัสวิศรุตพร, Takafumi Ishida. ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 หน้า 94-103.

ความถี่ของการติดเชื้อ EBV HCV และ HIV กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยในศูนย์มะเร็งลพบุรี.

- ชัยพร กันกา, ปิติ พรประเสริฐสุข, จุไรรัตน์ ธรรมเพียร, วันวิสา มังกรเพชร, ศุลีพร แสงกระจ่าง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 24-31.

ความปวด การจัดการความปวด และความต้องการ การช่วยเหลือในการบรรเทาปวดของผู้ป่วย มะเร็งปากมดลูกขณะได้รับการรักษาโดยการใส่แร่กัมมันตรังสีชนิดอัตราแผ่ปริมาณรังสีสูง.

- ประจวบ หนูอุไร, วงจันทร์ เพชรพิเชฐเชียร, ลัพณา กิจรุ่งโรจน์. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 4-17.

ความหลากหลายของยีน *GSTO2* กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม.

- สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, วิชัย ปุริสา, เพ็ญศรี แซ่หลี, อาคม ชัยวีระวัฒนะ. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 153-159.

จุลชีพที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและการดื้อยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยมะเร็ง.

- วรยุพา ถมปัด, นภารัตน์ คุ้มวงษ์, กรรณิกา มาฆะเซ็นต์, ยุทธนา สุดเจริญ. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 68-76.

ปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดมะเร็งโพรงหลังจมูก: การศึกษาในจังหวัดชลบุรี.

- กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ, ช่อแก้ว โตวณะบุตร, ฐาปนา ตั้งชีวินศิริกุล, วัชรี เจริญผล, อรวรรณ เหล่าอารีย์, จุฬาลักษณ์ ขันบุญ, ขวัญใจ ตั๊นเจริญ, ศิวพร นนทะดี, จุฑาทิพย์ พันธุ์วร, ศุลีพร แสงกระจ่าง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 135-144.

พฤติกรรมของผู้ดูแลผู้ป่วยมุสลิมที่ป่วยเป็นมะเร็งระยะสุดท้าย.

- ไหมมูน๊ะ คลังข้อง, สกล สิงหะ, พรทิพา บรรทมสินธุ์. ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 45-54.

มะเร็งเต้านมในเพศชาย.

- เทพ เฉลิมชัย. ปีที่ 30 ฉบับที่ 4 หน้า 160-169.

ระบาดวิทยาของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ใหญ่: ระบาดวิทยาเชิงพรรณนา.

- ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล.ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 หน้า 77-83.

วิตามินดีกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม.

- อรวรรณ พู่พิสุทธิ์, ศุลีพร แสงกระจ่าง. ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 หน้า 32-39.

TITLE INDEX

Thai Cancer J Vol. 30, No. 1–4, 2010

Cervical Cancer Survival at the National Cancer Institute, Thailand.

- Sukumarn Sanersak Swangvaree, Nithinai Tangprasert, Araya Adulbhan, Sujira Foongfaung, Siriporn Talacheep, Orawan Muangsamran, Daoroong Thepsuwan, Chariya Sanguansai, Kanokwan Tabtimsri, Pentipya Chaowalit, Porntip Boonpen, Paranee Ratanaphasura, Watch- raporn Boonrung, Lumyong Krairittichai, Ousa Naksuwan. Vol. 30, No. 3, p. 87-93.

Immunomodulatory Effect of *Acanthus ebracteatus* Vahl. Aqueous Extract on Macrophage Function.

- Jantana Yahaufai, Pongpun Siripong, Wacharee Limpanasithikul. Vol. 30, No. 2, p. 55-67.

วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL
ปีที่ 30 ฉบับที่ 4
ตุลาคม–ธันวาคม 2553

คำแนะนำการส่งต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์ในวารสารโรคมะเร็ง

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการ หรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็ง เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารของเรา โดยคณะผู้จัดทำวารสารโรคมะเร็งขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับซึ่งจัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้ มายัง

บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี
กรุงเทพฯ 10400
หรือทาง E-mail : nci_journal@hotmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ควรจะเขียนลำดับเป็นข้อๆ ได้แก่ บทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำสั้นๆ (เหตุผลที่ทำการศึกษานี้ รวมทั้งวัตถุประสงค์) วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา วิจารณ์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทฟื้นวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

1. บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด

2. บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช้คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป

3. บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย

4. ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)

5. ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอดและใส่เลขหน้าทางมุมขวาบน

6. ภาพประกอบ ใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสการ์ด ผิวหน้าเรียบเป็นมัน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น หรือเป็นรูปดิจิตอล file.jpeg ความละเอียด 600 dpi กำกับ หมายเลขภาพ และคำบรรยายส่งเป็นไฟล์แยกต่างหากจากเนื้อเรื่อง

7. ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายตัวย่อในตารางตลอดจนบอกนัยสำคัญทางสถิติอย่างครบถ้วน

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับการอ้างด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จากวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคนแต่ถ้ามี 7 คนขึ้นไปให้ใส่เพียง 6 ชื่อแรก แล้วเติม et al.) ชื่อเต็มของบทความ ชื่อย่อวารสาร (ใช้ตาม Index Medicus) ปีที่พิมพ์; ปีที่:หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนใช้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี พ.ศ.

ตัวอย่าง

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

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

8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

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

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประธานที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

Millares M, editor. Applied drug information: strategies for information management. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc.; 1998.

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

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.

8.2.4 หนังสือที่เป็นชุด (series) ตัวอย่างเช่น

Bennett GL, Horuk R. Iodination of chemokines for use in receptor binding analysis. In:Horuk R, editor. Chemokine receptors. New York: Academic Press; 1997. p. 134-48. (Methods in enzymology; vol 288).

หมายเหตุ : Chemokine receptors = ชื่อหนังสือ
Methods in enzymology = ชื่อหัวข้อเรื่องของ series

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

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.

8.2.6 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น

เรื่องจาก หนังสือพิมพ์ ตัวอย่างเช่น

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution : study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col.5).

เรื่องจากวารสารใน internet ตัวอย่างเช่น

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 26, 1996.

เรื่องจาก web site ตัวอย่างเช่น

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 June 30, 1998.

หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณา ในวารสารโรคมะเร็ง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

- ❒ ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม - มีนาคม ปีที่.....
- ❒ ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน - มิถุนายน ปีที่.....
- ❒ ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม - กันยายน ปีที่.....
- ❒ ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม - ธันวาคม ปีที่.....

รวม.....**ฉบับ**

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

- ❒ พิมพ์เนื้อใน 1/2 หน้า อัตรา 5,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- ❒ พิมพ์เนื้อในเต็มหน้า อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- ❒ พิมพ์ปกหลังด้านใน 1/2 หน้า อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- ❒ พิมพ์ปกหลังด้านในเต็มหน้า อัตรา 20,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- ❒ พิมพ์ปกหลังด้านนอกเต็มหน้า อัตรา 35,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- ❒ ใบแทรก อัตรา 6,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)
- ❒ พิมพ์สี จ่ายค่าเพลทและค่าพิมพ์เพิ่ม 10,000 บาท

รวมเป็นเงินทั้งสิ้นจำนวน.....บาท

ตัวอักษร (.....) บาท

ลงนาม.....ผู้สั่งโฆษณา

(.....)

<u>หมายเหตุ</u> ถ้าลงโฆษณาทั้งปี (4 ฉบับ) จะลดค่าโฆษณาให้ 10 %

ส่งอาร์ตเวิร์ค / ข้อความโฆษณาทาง E-mail : nci_journal@hotmail.com

การชำระค่าโฆษณา ให้เขียนเช็คสั่งจ่ายในนาม "มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ"

วารสารโรคมะเร็ง
กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิก
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....
ในนาม ส่วนราชการ/ บริษัท/ ส่วนตัว.....
ที่อยู่เลขที่ .....ตรอก/ซอย.....แขวง.....
เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....
โทรศัพท์.....โทรสาร.....
E-mail.....
มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

- ❒ ปีที่ 30 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2553) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท
- ❒ ปีที่ 31 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2554) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวน .....บาท (.....) ตัวอักษร
โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาธิบดี
เลขที่บัญชี 026-2-27518-2 ชื่อบัญชี มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....
(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097
หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6
เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

We Innovate Healthcare