

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

นิรมล พจน์ดวง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สมคิด ปราบภัย

คณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

สุจิรา ฟุ้งเฟื่อง

วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนี จังหวัดนนทบุรี สถาบันพระบรมราชชนก

อรธิรา บุญประดิษฐ์

วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนี พระพุทธบาท สถาบันพระบรมราชชนก

วันรับ 2 กุมภาพันธ์ 2565, วันแก้ไข 27 เมษายน 2565, วันตอบรับ 12 พฤษภาคม 2565.

บทคัดย่อ

มะเร็งเต้านมที่เกิดขึ้นมาใหม่หลังจากโรคสงบไประยะหนึ่ง หมายถึง มีการกลับซ้ำของมะเร็งเต้านม เกิดขึ้นหลังจากจบการรักษาไปแล้ว การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมงานวิจัยและสรุปองค์ความรู้เกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม จากเอกสารงานวิจัยที่สืบค้นอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่มีการเผยแพร่ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2564 ซึ่งมีงานวิจัยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าและการประเมินคุณภาพงานวิจัยจำนวน 14 เรื่อง วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้การสังเคราะห์แก่นเรื่องเพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงคุณภาพ ผลการศึกษา พบว่า มีห้ากลุ่มปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ได้แก่ ลักษณะบุคคล ลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา การรักษาที่ได้รับ ภาวะสุขภาพ และพฤติกรรมสุขภาพ โดยพบว่า ปัจจัยหลักที่มีการศึกษาอย่างแพร่หลายและส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมคือ ลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยา รองลงมาคือ ภาวะน้ำหนักตัวเกินกว่ามาตรฐานซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มปัจจัยของภาวะสุขภาพ จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม มีทั้งปัจจัยที่บุคคลสามารถควบคุมได้และนอกเหนือการควบคุม ดังนั้นการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตในการดูแลสุขภาพเพื่อควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ปกติจึงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับสตรีผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงหลังจบการรักษา เพื่อลดความเสี่ยงจากการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

คำสำคัญ : มะเร็งเต้านม การกลับซ้ำ ปัจจัยเสี่ยง การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

Factors affecting recurrences of breast cancer : a systematic review

Niramon Pojdoung

National Cancer Institute, Department of Medical Service

Somkid Prabpai

Faculty of Education, Kasetsart University

Sujira Foongfaung

Borommarajonani College of Nursing, Nonthaburi, Parboromrajchanok Institute

Aorntira Boonpradit

Borommarajonani College of Nursing, Phra-Putthabat, Parboromrajchanok Institute

Received 2 February 2022, Revised 27 April 2022, Accepted 12 May 2022.

Abstract

The relapse of breast cancer after a period of remission, referred to as a recurrence, occurs when cancer returns after treatment. This systematic review aimed to provide a knowledge summary regarding factors affecting recurrences of breast cancer. A systematic literature survey was conducted using the electronic database from 2012 to 2021, identifying fourteen studies that also met the inclusion criteria and quality appraisal. Data analysis by thematic synthesis. The findings showed that five factors affecting recurrences of breast cancer were demographic, clinicopathology, treatment modality, health status, and health behavior. The main factor that is widely studied and affects the recurrence of breast cancer is the clinicopathology factor. The second most widely studied factor that also affects breast cancer recurrence is being overweight, which is a category of health status. The review study suggests that the factors affecting recurrences of breast cancer are both controllable and uncontrollable. Maintaining a healthy weight is the most important lifestyle choice of a woman diagnosed with breast cancer can manage her self-risk to reduce recurrence.

Keywords : breast cancer, recurrences, risk factors, systematic review

■ บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทยอุบัติการณ์โรคมะเร็งรวมเพศชายและเพศหญิงในระดับโลกและเอเชียพบมะเร็งเต้านมสูงเป็นอันดับหนึ่งของมะเร็งทั้งหมด แต่พบในเพศชายเพียงร้อยละ 0.5-1.0 ต่อจำนวนมะเร็งเต้านมในเพศหญิง 100 คน มะเร็งเต้านมจึงเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับหนึ่งในเพศหญิงของโลกและ

เอเชีย⁽¹⁾ สอดคล้องกับอุบัติการณ์มะเร็งของไทยที่พบว่ามะเร็งเต้านมเป็นอันดับหนึ่งของมะเร็งในสตรี⁽²⁾ ดังนั้นมะเร็งเต้านมจึงเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของสตรีทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย

มะเร็งเต้านมที่มีแนวโน้มที่สูงขึ้น ทำให้การแพทย์ทั่วโลกตื่นตัวในการตรวจค้นหาเพื่อให้ได้การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะเริ่มแรก และรีบรักษาก่อนที่จะมีการแพร่กระจายของโรคออกไป แนวทางการดูแลรักษามะเร็ง

เต้านมในปัจจุบันมีทิศทางที่ดีขึ้น⁽³⁾ ส่งผลให้อัตรารอดชีวิตจากมะเร็งเต้านมสูงขึ้น จากรายงานระดับโลกพบมะเร็งเต้านมมีอัตราการตายเพียง 1 ใน 3 ของอุบัติการณ์ รวมถึงประเทศไทยที่เป็นทิศทางเดียวกัน อย่างไรก็ตามมะเร็งเต้านมภายหลังครบการรักษาตามมาตรฐานแล้วยังคงมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (breast cancer recurrence) หมายถึง การที่เซลล์มะเร็งเต้านมเดิมเกิดขึ้นมาใหม่ ภายหลังจากที่ครบการรักษาไปแล้ว และโรคสงบแสดงถึงการพยากรณ์โรคที่แย่งและส่งผลต่อคุณภาพชีวิตหลังการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม การศึกษาจากยุโรปและอเมริกา พบว่าในช่วง 5 ปีหลังการรักษา พบอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ร้อยละ 10.0-16.0⁽⁴⁾ การศึกษาในประเทศจีนพบอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 28.4⁽⁶⁾ สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาจากสถานพยาบาลแถบภาคเหนือที่ติดตามในช่วง 3 ปีหลังการรักษา พบอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 19.4⁽⁷⁾ และจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่งของภาคเหนือ ที่ติดตามในช่วง 10 ปีหลังการรักษา พบอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 10.27 ปี⁽⁸⁾ อัตราการกลับเป็นซ้ำจากแหล่งข้อมูลต่างๆ พอจะสรุปได้ว่ามะเร็งเต้านมมีโอกาสกลับเป็นซ้ำมากกว่าร้อยละ 10.0 โดยเฉพาะในช่วง 5 ปีแรกหลังครบการรักษา

การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมขึ้นกับปัจจัยต่างๆ โดยมีการศึกษาถึงปัจจัยด้านลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา (clinico-pathologic factors) กันอย่างแพร่หลาย โดยมีจุดประสงค์เพื่อค้นหาข้อมูลและวิธีการในการพัฒนาการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกให้ดียิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามมีข้อมูลทางวิชาการที่กล่าวถึงแนวทางการดูแลผู้รอดชีวิตจากมะเร็งเต้านมหลังการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตโดยการปรับพฤติกรรมสุขภาพให้เหมาะสมเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของโรค⁽⁹⁾ การศึกษาที่ผ่านมา

ยังขาดการรวบรวมข้อมูลและการสังเคราะห์ข้อมูลในด้านปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะสุขภาพและพฤติกรรมสุขภาพที่ส่งผลต่อการกลับซ้ำของมะเร็งเต้านม ดังนั้นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบครั้งนี้ จะทำให้ทราบถึงปัจจัยบางประการที่นำไปสู่แนวทางการสร้างเสริมสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะหลังการรักษา เพื่อลดความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

■ วัตถุประสงค์การศึกษา

เพื่อสังเคราะห์องค์ความรู้เกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

■ วิธีการศึกษา

● การสืบค้นงานวิจัย ผู้วิจัยได้สืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. กำหนดคำสำคัญ (Keywords) เป็นภาษาไทยและอังกฤษ ดังนี้ “การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม” “ปัจจัยเสี่ยง” “ความสัมพันธ์” “recurrence breast cancer” “risk factor” “association/relation”

2. กำหนดแหล่งสืบค้นข้อมูลงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Database) ทั้งงานวิจัยในประเทศไทย ได้แก่ Thai-Journal Citation Index (TCI) และงานวิจัยต่างประเทศ ได้แก่ PubMed และ Science direct รวมทั้งสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของ Grey Literature เช่น ปรินซ์นิพนธ์ ได้แก่ TDC-ThaiLis และ Google Scholar

3. เมื่อทำการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยจากฐานข้อมูลต่างๆ จึงจัดการเอกสารอ้างอิงของงานวิจัยทั้งหมดที่สามารถสืบค้นได้ เพื่อคัดกรองงานวิจัยที่มีความซ้ำซ้อนออกไป

● **เกณฑ์คัดเข้า/คัดออก** ประเภทของการวิจัย เป็นงานวิจัยเชิงปริมาณที่เกี่ยวกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่มีการเผยแพร่ในช่วง 10 ปี คือระหว่าง พ.ศ.2555-2564 การคัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์คัดเข้า (Inclusion Criteria) ด้วยเครื่องมือ PICO ดังนี้

P (Population or problem) คือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

I (Intervention or exposure) คือ ปัจจัย

C (Comparison or control) คือ กลุ่มที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

O (Outcome) คือ การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

การคัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์คัดออก (Exclusion Criteria) มีดังนี้

- ไม่แสดงรายงานการวิจัยฉบับเต็ม
- ไม่แสดงค่าสถิติที่แสดงถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์
- ไม่ใช่ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

● **การสกัดข้อมูล** ต้นฉบับฉบับสมบูรณ์ได้รับการระบุและตรวจสอบอย่างอิสระโดยผู้ตรวจสอบ 2 คน ข้อขัดแย้งทั้งหมดได้รับการแก้ไขผ่านการสนทนา โดยใช้แบบฟอร์มการเก็บรวบรวมข้อมูลที่เป็นมาตรฐาน ข้อมูลต่อไปนี้ถูกดึงจากแต่ละบทความโดยผู้วิจัยคนแรกและตรวจสอบโดยผู้ตรวจสอบคนที่ 2 : ชื่อหรือนามสกุลผู้เขียนคนแรก ปีที่พิมพ์ วิธีดำเนินงานวิจัย ปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำและค่าความเสี่ยง โดยคัดเลือกงานวิจัยที่เป็นการศึกษาในอนาคตด้วยการออกแบบกลุ่มประชากรตามรุ่น (prospective cohort study) งานวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุม (case control studies) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ที่มีการรายงานอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย

(Hazard ratio; HR หรือ HRs) อัตราเสี่ยง (Odds ratio; OR) อัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (Risk ratio; RR) ที่มีช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% confidence interval; CIs) การควบคุมสำหรับปัจจัยรบกวน (confounding factor) การปรับค่าตัวแปรร่วม (covariates) และอคติที่อาจเกิดขึ้นทั้งหมดได้รับการตรวจสอบอย่างอิสระโดยผู้วิจัยสองคน

● **การประเมินคุณภาพงานวิจัย** เมื่อการคัดเลือกงานวิจัยเสร็จสิ้น ผู้วิจัยใช้แบบประเมินคุณภาพงานวิจัยของสถาบันโจแอนนาบริกส์ 2017 (The Joanna Briggs Institute of Critical Appraisal, 2017)⁽¹⁰⁾ หลังแปลเครื่องมือการประเมินเป็นภาษาไทย ได้ให้ผู้เชี่ยวชาญด้านภาษาอังกฤษ 3 ท่าน ตรวจสอบความถูกต้องของการแปลเนื้อความ รวมทั้งความสมบูรณ์ครบถ้วนของแบบประเมินคุณภาพงานวิจัย จากนั้นให้ผู้วิจัย 2 คนที่เป็นอิสระต่อกัน ประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกงานวิจัยมาแล้ว ถ้าเห็นไม่ตรงกัน จะแก้ปัญหาได้ด้วยการสอบถามความคิดเห็นของบุคคลที่ 3 แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย ประกอบด้วย แบบประเมินงานวิจัยที่เป็นการศึกษาในอนาคตด้วยการออกแบบกลุ่มประชากรตามรุ่น (Checklist for Cohort Studies) จำนวน 11 ข้อ แบบประเมินงานวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุม (Checklist for case control studies) จำนวน 10 ข้อ และแบบประเมินคุณภาพงานวิจัยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการสังเคราะห์งานวิจัย (Checklist for systematic reviews and research syntheses) จำนวน 11 ข้อ ในแต่ละข้อจะประเมินคุณภาพงานวิจัย โดยการให้คะแนน “ใช่” (1 คะแนน) “ไม่แน่ใจ” (0.5 คะแนน) “ไม่ใช่” และ “ไม่สามารถใช้ได้” (0 คะแนน) โดยงานวิจัยที่มีคุณภาพสูงจะต้องมีคะแนนผ่านเกณฑ์ร้อยละ 80.00 ถ้าต่ำกว่าร้อยละ 80.00 บทความวิจัยนั้น

จะถูกคัดออก

- **การสังเคราะห์ข้อมูล** การสังเคราะห์ข้อมูลมุ่งเน้นในเรื่องการจัดกลุ่มของปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมพร้อมกับระบุค่าของความเสี่ยงในแต่ละปัจจัย

- **การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง** ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ เลขที่ 001/2565 วันที่ 24 มกราคม 2565

■ **ผลการศึกษา**

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ได้สืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมดในช่วง 10 ปี (พ.ศ.2555-2564; 2012-2021) พบว่า มีงานวิจัยจำนวน 2,338 เรื่อง เมื่อผ่านขั้นตอนในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ทำให้ได้งานวิจัย จำนวน 14 เรื่อง ดังภาพที่ 1

จากตารางที่ 1 สามารถสรุปผลได้ดังนี้

งานวิจัยจำนวน 14 เรื่อง ประกอบด้วยงานวิจัยที่เป็นการศึกษาในอนาคตด้วยการ

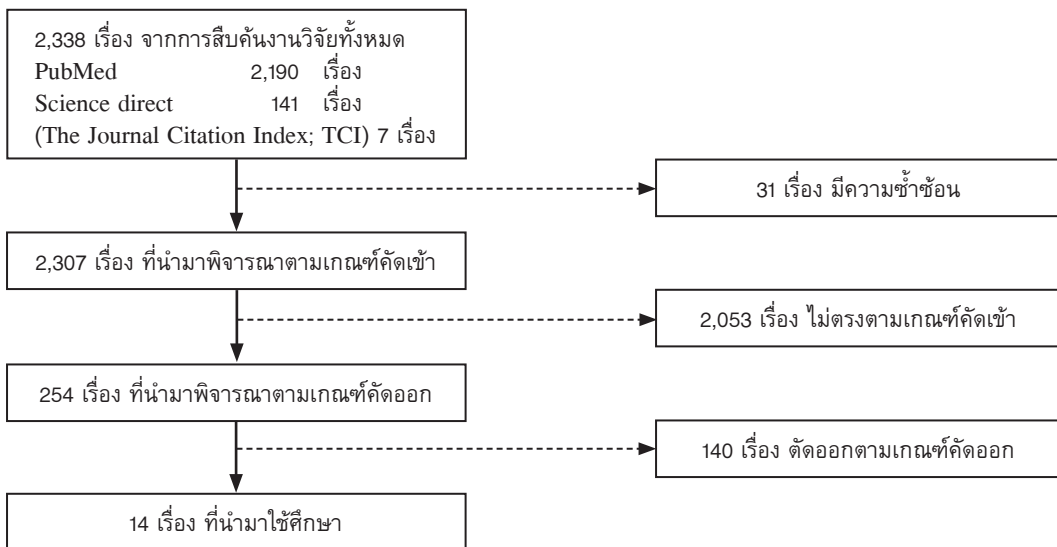
ออกแบบกลุ่มประชากรตามรุ่น 8 เรื่อง งานวิจัยที่เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบมีกลุ่มควบคุม 4 เรื่อง และการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมาน 2 เรื่อง สามารถสังเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเป็น 5 กลุ่มปัจจัย ดังนี้

1. ปัจจัยด้านบุคคล (Demographic factor)

ลักษณะของบุคคลที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่ค้นพบจากการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้พบการศึกษา 2 เรื่องที่สอดคล้องกันแสดงถึงอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเต้านม ผู้ป่วยที่อายุ 36-65 ปี ลดการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 43.0 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า⁽²⁰⁾ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุน้อยมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำมากกว่าผู้สูงอายุ 1.77 เท่า⁽²²⁾ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดประจำเดือนแล้วมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ 1.36 เท่า⁽²²⁾ และผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 2.8 เท่า⁽²⁴⁾

2. ปัจจัยด้านลักษณะทางคลินิกและ

ผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย



ภาพที่ 1 PRISMA flow diagram

ตารางที่ 1 ข้อมูลการศึกษาที่ตัดเข้าสู่การวิเคราะห์ โดยแสดงค่าความเสี่ยงของปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ชื่อผู้แต่ง (ปี)	วิธีดำเนินการวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ปัจจัยเสี่ยง	ค่าความเสี่ยง (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)
1. Kamineni, et al. (2013) ⁽¹¹⁾	retrospective cohort study	ระยะโรค 1-2 อายุ 40 ปีขึ้นไป จำนวน 485 ราย	ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) BMI \geq 30 kg/m ²	HR = 2.43 (1.34-4.41)
2. Contiero, et al. (2013) ⁽¹²⁾	cohort study	ระยะโรค 1-3 จำนวน 1,261 ราย	ค่าน้ำตาลในเลือด (Fasting Blood Sugar; FBS) 1. FBS \geq 87 < 93 2. FBS \geq 93 < 99 3. FBS \geq 99 < 108 4. FBS \geq 108 5. BMI \geq 30 kg/m ²	HR = 1.59 (1.01-2.52) HR = 1.53 (0.97-2.41) HR = 1.54 (0.98-2.42) HR = 1.66 (1.03-2.68) HR = 1.38 (1.03-1.84)
3. Pajares, et al. (2013) ⁽¹³⁾	retrospective analysis	ได้รับเคมีบำบัด เสริมหลังผ่าตัด จำนวน 5,683 ราย	BMI \geq 35 kg/m ²	HR = 1.25 (0.99-1.57)
4. Vrieling, et al. (2013) ⁽¹⁴⁾	prospective follow-up	ระยะโรค 1-3 หมดประจำเดือน จำนวน 2,522 ราย	“อาหารเพื่อสุขภาพ” (เน้นการกินผัก ผลไม้ น้ำมันพืช ซอส/เครื่องปรุงรส น้ำซุปล)	HR = 0.71 (0.48-1.06)
5. Pierce, et al. (2014) ⁽¹⁵⁾	cohort study	จำนวน 9,975 ราย	1. เคยสูบบุหรี่ \geq 20 < 34.9 ของ-ปี 2. เคยสูบบุหรี่ > 35 ของ-ปี 3. ปัจจุบันสูบบุหรี่	HR = 1.22 (1.01-1.48) HR = 1.37 (1.13-1.66) HR = 1.41 (1.16-1.71)
6. Bergom, et al. (2016) ⁽¹⁶⁾	cohort study	จำนวน 193 ราย	BMI \geq 35 kg/m ²	HR = 1.09 (1.00-1.19)
7. Biganzoli, et al. (2017) ⁽¹⁷⁾	retrospective study	จำนวน 734 ราย	BMI = 25-30 kg/m ²	HR = 1.50 (1.10-2.00)
8. ปองทิพย์ อุ้นประเสริฐ และคณะ (2561) ⁽¹⁸⁾	retrospective study	กลุ่ม Triple negative: TN จำนวน 80 ราย	การแพร่กระจายของโรค ผ่านทางเดินน้ำเหลือง (lymphovascular invasion)	OR = 4.17 (1.51-1.43)
9. Lafourcade, et al. (2018) ⁽¹⁹⁾	cohort study	จำนวน 4,926 ราย	1. การสูบบุหรี่ 2. ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือ โปรเจสโตโรน (ER/PR) เป็นลบ 3. มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลือง (lymph node metastasis) 4. ระดับจุลกายวิภาคของเนื้องอก (histological grade) 5.ขนาดก้อนมะเร็ง (tumor size)	HR = 1.55 (1.16-2.07) HR = 2.14 (1.70-2.70) HR = 1.54 (1.26-1.86) HR = 1.90 (1.36-2.66) HR = 1.64 (1.33-2.01)
10. Sun, et al. (2018) ⁽²⁰⁾	retrospective cohort study	จำนวน 1,017 ราย	1. BMI = 25-30 kg/m ² 2. BMI \geq 30 kg/m ² 3. อายุ 36-65 ปี: 4. มะเร็งกระจายไป ต่อมน้ำเหลือง 1-3 ต่อม 5. มะเร็งกระจายไป ต่อมน้ำเหลือง > 4 ต่อม	HR = 1.63 (1.15-2.31) HR = 1.88 (1.28-2.78) HR = 0.57 (0.38-0.84) HR = 1.54 (1.08-2.18) HR = 2.49 (1.55-4.00)
11. Gillon, et al. (2017) ⁽²¹⁾	cohort study	ได้รับเคมีบำบัด ชนิดเสริมก่อนการรักษา จำนวน 1,553 ราย	เทียบกับกลุ่มย่อยทางโมเลกุล Luminal A: = HER2-, ER+ PR+, tumor grade 1-2 1. ชนิด triple negative 2. ชนิด HER2+ ไม่ได้ยา trastuzumab: 3. ชนิด HER2+และได้ยา Trastuzumab:	HR = 6.44 (2.83-4.69) HR = 6.26 (2.81-13.93) HR = 3.37 (1.10-10.34)

ตารางที่ 1 ข้อมูลการศึกษาที่ตัดเข้าสู่การวิเคราะห์ โดยแสดงค่าความเสี่ยงของปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (ต่อ)

ชื่อผู้แต่ง (ปี)	วิธีดำเนินการวิจัย	กลุ่มตัวอย่าง	ปัจจัยเสี่ยง	ค่าความเสี่ยง (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)
12. Peng, et al. (2019) ⁽²²⁾	Meta-analysis: 20 retrospective	ขนาดก้อน <5 ซม.และโรคไม่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ได้รับการผ่าตัด จำนวน 11,244 ราย	1. อายุน้อยกว่า 60 ปี 2. การแพร่กระจายของโรคผ่านทางเดินน้ำเหลือง 3. ระดับจุลกายวิภาคของเนื้องอก 4. ตัวรับ HER 2 : Human epidermal growth factor receptor 2 เป็นบวก 5. ภาวะหมดประจำเดือน (Menopause status)	HR = 1.77 (1.28-2.44) HR = 2.23 (1.87-2.65) HR = 1.66 (1.26-2.19) HR = 1.65 (1.05-2.57) HR = 1.36 (1.06-1.74)
13. Harahap & Nindrea, (2018) ⁽²³⁾	Meta-analysis (11 : 7cohort 4 case-control)	มะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัด จำนวน 5,213 ราย	1. มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 2. ตัวรับ HER 2 เป็นบวก 3. ระยะของโรค 4. ขนาดก้อนมะเร็ง 5. ระดับของเนื้องอก 6. ตัวรับโปรเจสโตโรนเป็นบวก 7. ตัวรับเอสโตรเจนเป็นบวก	RR = 6.35 (3.78-10.67) RR = 2.14 (1.16-3.97) RR = 1.82 (1.44-2.31) RR = 1.55 (1.04-2.31) RR = 1.43 (1.23-1.65) RR = 0.65 (0.48-0.88) RR = 0.60 (0.39-0.91)
14. Mori, et al. (2020) ⁽²⁴⁾	retrospective study design	อายุ ≤ 40 ปี หรือ เป็นกลุ่ม TN จำนวน 124 ราย	1. ขนาดก้อน > 2 เซนติเมตร 2. มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 3. กลุ่ม TN 4. การกลายพันธุ์ของยีน BRCA 5. ประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมของครอบครัว	HR = 2.9 (1.1 - 10.3) HR = 1.8 (0.7 - 4.6) HR = 2.8 (0.9 - 12.4) HR = 4.0 (1.4 - 14.6) HR = 2.8 (1.1 - 7.1)

ทางพยาธิวิทยา (Clinicopathology factor)

ลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยา ประกอบด้วย 1) ขนาดของก้อน (tumor size) 2) ระดับความแตกต่างทางจุลกายวิภาค (histological grade) 3) การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง (lymph node metastasis) 4) พบรอยโรคจุลพยาธิวิทยา โดยพบมะเร็งอยู่ในหลอดน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (lymphovascular invasion) 5) ระยะของโรคมะเร็งเต้านม (breast cancer staging) 6) เซลล์มะเร็งเต้านมที่ไม่มีตัวรับฮอร์โมน (hormone receptor) 7) การมีตัวรับ (Human epidermal growth factor receptor 2; HER2) 8) เซลล์มะเร็งเต้านมที่ไม่มีตัวรับฮอร์โมนและ HER2 ที่เรียกกันว่า triple negative และ 9) การมีพันธุกรรมของมะเร็งเต้านม (germline mutations in BRCA1/

BRCA2) ซึ่งทั้ง 9 ลักษณะส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมแตกต่างกัน

จากการสังเคราะห์พบว่า มีการศึกษา 3 เรื่อง พบว่า ขนาดของก้อนที่มีขนาดใหญ่กว่า จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม 1.55-2.9 เท่า^(19,23-24) และการศึกษา 3 เรื่อง พบว่า ระดับความแตกต่างทางจุลกายวิภาคที่สูงกว่า (ระดับความแตกต่างทางจุลกายวิภาคที่สูงกว่า หมายถึง เซลล์มะเร็งมีรูปร่างไม่เป็นระเบียบและมีการเจริญเติบโตเร็วมาก) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม เป็น 1.43-1.90 เท่า^(19,22-23) และการศึกษา 4 เรื่อง ที่พบว่า การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองร่วมกับจำนวนต่อมที่พบการแพร่กระจาย จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเป็น 1.54-6.35 เท่า^(19-20,23-24) การศึกษา 2 เรื่อง พบว่า หากพบรอยโรคทาง

จุลพยาธิวิทยาว่ามีมะเร็งอยู่ในหลอดน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดแดงขนาดเล็กจะมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ 2.23-4.17 เท่า^(18,22) และยังพบว่าระยะของโรคมะเร็งเต้านมที่สูงขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค 1.82 เท่า⁽²³⁾ โดยมีการศึกษา 2 เรื่อง พบว่าเซลล์มะเร็งเต้านมที่ไม่มีตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสโตเจนจะเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ 2.14 เท่า⁽¹⁹⁾ และพบว่าการมีตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถลดการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 40.0⁽²³⁾ การศึกษา 2 เรื่องที่สอดคล้องกัน พบว่า การมีตัวรับ HER2 จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค 1.65-2.14 เท่า^(19,23) ซึ่งการศึกษาอีก 2 เรื่องพบว่า ในผู้ป่วยกลุ่ม triple negative จะมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ 2.8-6.44 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มย่อยโมเลกุล (molecular subtype) luminal A (Luminal A: = HER2-, ER+ PR+, tumor grade 1-2)^(21,24) และการมีพันธุกรรมของมะเร็งเต้านม จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเป็น 4.0 เท่า⁽²⁴⁾

3. ปัจจัยด้านการรักษาที่ได้รับ (Treatment factor)

การรักษาแบบมุ่งเป้า คือ การรักษาเฉพาะเจาะจงตามการแสดงออกของยีนและโปรตีนของเซลล์มะเร็งแต่ละบุคคล ยาที่นิยมใช้คือ Trastuzumab จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การไม่ได้รับยา trastuzumab ในกลุ่มเซลล์มะเร็งเต้านมมีตัวรับ HER2 จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเป็น 6.26 เท่า⁽²¹⁾

4. ปัจจัยด้านภาวะสุขภาพ (Health status factor)

ภาวะสุขภาพที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมจากการศึกษาครั้งนี้ มีการศึกษา 6 เรื่องที่สอดคล้องกันพบว่า ค่าดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI) ที่มากกว่า

หรือเท่ากับ 25 kg/m² จะเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเป็น 1.09-2.43 เท่า^(11-13,16-17,20) และมีการศึกษาที่พบว่าค่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร 8 ชั่วโมง (Fasting Blood Sugar; FBS) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 87 mg/dl มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ 1.53-1.66 เท่า⁽¹²⁾

5. ปัจจัยด้านพฤติกรรมสุขภาพ (Health behavior factor)

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า พฤติกรรมสุขภาพส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม การศึกษา 2 เรื่องที่สอดคล้องกันพบว่า พฤติกรรมการสูบบุหรี่ในปัจจุบันของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษาจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม เป็น 1.41-1.55 เท่า^(15,19) การมีประวัติเคยสูบบุหรี่จำนวนตั้งแต่ 20 และมากกว่า 35 ของ-ปี เสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค 1.22 และ 1.37 เท่าตามลำดับ⁽¹⁵⁾ และมีการศึกษาพบว่ารูปแบบการรับประทานอาหารก่อนการวินิจฉัยเป็นมะเร็งชนิดรักษาสุขภาพ 'healthy' (เน้นการกินผักผลไม้ น้ำมันพืช ซอส/เครื่องปรุงรส และน้ำซุปร) ช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมระยะ 1-3 ได้ร้อยละ 29.0⁽¹⁴⁾

■ อภิปรายผล

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเรื่องปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ในการศึกษาครั้งนี้ พบ 5 กลุ่มปัจจัยที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคคือ ด้านบุคคล ลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา การรักษาที่ได้รับ ภาวะสุขภาพและพฤติกรรมสุขภาพ เมื่อจัดลำดับความสำคัญของปัจจัยด้วยจำนวนการศึกษาและค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของปัจจัยเหล่านั้น จะพบว่าปัจจัยของลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาจะเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อ

การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่มีหลักฐานชัดเจน ซึ่งเป็นปัจจัยที่เหนือการควบคุมของบุคคล ส่วนปัจจัยระดับรองลงมาที่พบว่าส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชัดเจนเช่นเดียวกัน คือ ด้านภาวะสุขภาพ โดยเฉพาะระดับของดัชนีมวลกายที่มากกว่า 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับพฤติกรรมสุขภาพที่สามารถควบคุมได้ด้วยตัวบุคคล สอดคล้องกับแนวทางการให้คำแนะนำเรื่องการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตเพื่อควบคุมน้ำหนักตัวของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษาในกลุ่มประเทศทางยุโรปและอเมริกา ที่มีการศึกษาและให้ความสนใจกับปัญหาการมีน้ำหนักเกินของผู้ป่วยเหล่านี้อย่างกว้างขวาง สำหรับประเทศไทย ประเด็นการศึกษาในกลุ่มมะเร็งเต้านมหลังการรักษาในเรื่องของภาวะสุขภาพและพฤติกรรมสุขภาพยังมีอย่างจำกัด ทำให้ขาดข้อมูลพื้นฐานด้านภาวะสุขภาพของกลุ่มเป้าหมายที่มีแนวโน้มของการมีน้ำหนักตัวที่เกินมาตรฐานจากวิถีชีวิต

แบบสังคมเมืองทำให้ขาดการมีกิจกรรมทางกายที่เหมาะสมหรือการรับประทานในรูปแบบของตะวันตกมากขึ้น ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาถึงภาวะสุขภาพและพฤติกรรมสุขภาพในระยะยาวของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานและนำไปสู่แนวทางการดูแลสุขภาพภายหลังการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในบริบทของสตรีไทย

■ ข้อเสนอแนะ:

บุคลากรทางสุขภาพของไทยควรให้ความสำคัญกับการดูแลสุขภาพผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษาให้มากขึ้น โดยจัดทำแนวทางการสร้างเสริมพฤติกรรมสุขภาพรวมถึงการควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน เพื่อลดโอกาสเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม และมีคุณภาพชีวิตทางกายที่ดีภายหลังการรักษามะเร็งเต้านม

เอกสารอ้างอิง

1. GLOBOCAN 2020. Cancer today [internet]. 2021 [cited 2021 Sep 15]; Available from: <http://gco.iarc.fr/today>.
2. วีรวิทย์ อิ่มสำราญ, อาคม ชัยวีระวัฒน์, ดนัย มโนรมณ์ และสมชาย ธนะสิทธิชัย. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเต้านม. กรุงเทพฯ : โฆสิตการพิมพ์; 2560.
3. ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยทางศัลยกรรม [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 11 ตุลาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.rcst.or.th/web-upload/filecenter/CPG/Breast%20Mass.html>.
4. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thurlimann B, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol* 2016;34(9):927-35.
5. Zhou J, Cueto J, Ko NY, Hoskins KF, Nabulsi NA, Asfaw AA, et al. Population-based recurrence rates among older women with HR-positive, HER2-negative early breast cancer: Clinical risk factors, frailty status, and differences by race. *Breast* 2021;59:367-75.
6. Li Y, Lu S, Zhang Y, Wang S, Liu H. Loco-regional recurrence trend and prognosis in young women with breast cancer according to molecular subtypes: analysis of 1099 cases. *World J Surg Oncol* 2021;19(1):113.
7. Chairat R, Puttisri A, Pamarapa A, Wongrach N, Tawichasri C, Patumanond J, et al. Recurrence and death from breast cancer after complete treatments: an experience from hospitals in Northern Thailand. *J Med Assoc Thai* 2014;97(9):932-8.

8. Ditsatham C, Somwangprasert A, Watcharachan K, Wongmaneerung P, Khorana J. Factors affecting local recurrence and distant metastases of invasive breast cancer after breast-conserving surgery in Chiang Mai University Hospital. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2016;18(8):47-52.
9. Sisler J, Chaput G, Sussman J, Ozokwelu E. Follow-up after treatment for breast cancer: Practical guide to survivorship care for family physicians. *Can Fam Physician* 2016;62(10):805-11.
10. The Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools [internet]. 2017 [cited 2021 Oct 15]. Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>.
11. Kaminen A, Anderson ML, White E, Taplin SH, Porter P, Ballard-Barbash R, et al. Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes Control* 2013;24(2):305-12.
12. Contiero P, Berrino F, Tagliabue G, Mastroianni A, Di Mauro MG, Fabiano S, et al. Fasting blood glucose and long-term prognosis of non-metastatic breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(3):951-9.
13. Pajares B, Pollán M, Martín M, Mackey JR, Lluch A, Gavila J, et al. Obesity and survival in operable breast cancer patients treated with adjuvant anthracyclines and taxanes according to pathological subtypes: a pooled analysis. *Breast Cancer Res* 2013;15(6):R105.
14. Vrieling A, Buck K, Seibold P, Heinz J, Obi N, Flesch-Janys D, et al. Dietary patterns and survival in German postmenopausal breast cancer survivors. *Br J Cancer* 2013;108(1):188-92.
15. Pierce JP, Patterson RE, Senger CM, Flatt SW, Caan BJ, Natarajan L, et al. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(1):djt359.
16. Bergom C, Kelly T, Bedi M, Saeed H, Prior P, Rein LE, et al. Association of Locoregional Control With High Body Mass Index in Women Undergoing Breast Conservation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(1):65-71.
17. Biganzoli E, Desmedt C, Fornili M, de Azambuja E, Cornez N, Ries F, et al. Recurrence dynamics of breast cancer according to baseline body mass index. *Eur J Cancer* 2017;87:10-20.
18. ปองทิพย์ อุ่นประเสริฐ, ภาคภูมิ บำรุงราชภักดี, พุฒิสักดิ์ พุททวีบูลย์, รัชมี สังข์ทอง. ปัจจัยเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมชนิด Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *บูรพาเวชสาร* 2561;5(2):1-9.
19. Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. *BMC Cancer* 2018;18(1):171.
20. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(26):e11220.
21. Gillon P, Touati N, Breton-Callu C, Slaets L, Cameron D, Bonnefoi H. Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: An analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study. *Eur J Cancer* 2017;79:226-34.
22. Peng G, Zhou Z, Jiang M, Yang F. Can a subgroup at high risk for LRR be identified from T1-2 breast cancer with negative lymph nodes after mastectomy? A meta-analysis. *Biosci Rep* 2019;39(9):BSR20181853.
23. Harahap WA, Nindrea RD. Prognostic Factors of Local-Regional Recurrence in Patients with Operable Breast Cancer in Asia: A Meta-Analysis. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7(4):690-5.
24. Mori H, Kubo M, Kai M, Velasquez VV, Kurata K, Yamada M, et al. BRCAness combined with a family history of cancer is associated with a poor prognosis for breast cancer patients with a high risk of BRCA mutations. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):e1217-27.