



ประสิทธิภาพของ Carcinoembryonic Antigen (CEA) ในการตรวจหาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลอำนาจเจริญ

Efficiency of Carcinoembryonic Antigen (CEA) in the Detection of Breast Cancer in Amnat Charoen Hospital

Apisada Wetchakorn, M.D.
Dip., Thai Board of Surgery
Amnat Charoen Hospital
Amnat Charoen Province
Apisadawetchakorn@gmail.com

อภิษฎา เวชกรณ์, พ.บ.
ว.ว. ศัลยกรรม
โรงพยาบาลอำนาจเจริญ
จังหวัดอำนาจเจริญ

Received: Mar 17, 2025

Revised: Apr 15, 2025

Accepted: Aug 25, 2025

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ การติดตามการกลับเป็นซ้ำมักอาศัยการตรวจร่างกายร่วมกับ
สารบ่งชี้มะเร็ง โดยเฉพาะ CEA อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของ CEA ในการติดตามผู้ป่วยยังมีข้อถกเถียง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA ในเลือดกับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม รวมถึงประเมินประสิทธิภาพ
ของ CEA ในการทำนายการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ

วิธีการศึกษา: การวิจัยแบบ Prospective Cohort Study ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 200 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 100 ราย ได้แก่
กลุ่มติดตามด้วยการตรวจร่างกายอย่างเดียว และกลุ่มติดตามร่วมกับการตรวจ CEA ติดตามผู้ป่วยทุก 3 เดือน เป็นเวลา 5 ปี
วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและเชิงอนุมาน

ผลการศึกษา: พบว่าระดับ CEA ตั้งแต่ 10.0 ng/mL ขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูงกว่ากลุ่มที่มีค่า CEA น้อยกว่า 5.0 ng/mL
ถึง 3.17 เท่า (95% CI 1.92-5.24) และสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงได้ก่อนการวินิจฉัยทางคลินิกเฉลี่ย 3.2 เดือน โดย CEA มี
ประสิทธิภาพสูงสุดในผู้ป่วย Triple Negative Breast Cancer, ผู้ป่วยระยะ 3 และผู้ป่วย Hormone Receptor Negative

สรุป: CEA เป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่มีประสิทธิภาพในการติดตามการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง
สามารถนำไปพัฒนาเป็นแนวทางการติดตามที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่มในบริบทของโรงพยาบาลทั่วไป

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม, การกลับเป็นซ้ำ, CEA, Tumor Marker, การติดตาม



Abstract

Background: Breast cancer is a significant public health concern. Recurrence surveillance commonly relies on physical examination in combination with tumor markers, particularly carcinoembryonic antigen (CEA). However, the effectiveness of CEA in patient follow-up remains controversial.

Objective: To investigate the association between serum CEA levels and breast cancer recurrence, and to evaluate the predictive performance of CEA in various patient subgroups.

Methods: A prospective cohort study was conducted on 200 breast cancer patients, divided into two groups of 100 patients each: one group was followed up using physical examination alone, and the other group was followed up using both physical examination and CEA testing. Patients were monitored every 3 months over 5 years. Data were analyzed using descriptive and inferential statistics.

Results: Patients with CEA levels ≥ 10.0 ng/mL had a 3.17 times higher risk of recurrence than those with CEA levels < 5.0 ng/mL (95% CI: 1.92–5.24). Changes in CEA levels were detected on average 3.2 months before clinical diagnosis. The highest performance of CEA was observed in patients with triple-negative breast cancer, stage III disease, and hormone receptor-negative status.

Conclusion: CEA is an effective tumor marker for monitoring breast cancer recurrence, particularly in high-risk groups. It can potentially be developed into a personalized follow-up strategy for different patient subgroups in general hospital settings.

Keywords: Breast Cancer, Recurrence, CEA, Tumor Marker, Surveillance

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกที่สำคัญ องค์การอนามัยโลกรายงานพบผู้ป่วยใหม่ทั่วโลกประมาณ 2.3 ล้านราย ในปี 2567 คิดเป็นร้อยละ 11.7 ของมะเร็งทั้งหมด¹⁻² ในประเทศไทย สถาบันมะเร็งแห่งชาติรายงานผู้ป่วยรายใหม่ 20,920 รายในปี 2566 (57.4 ต่อประชากรแสนคน)³⁻⁴ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีอัตราการเกิดโรคต่ำกว่าค่าเฉลี่ยประเทศ (45.8 ต่อประชากรแสนคน) แต่กลับมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า (12.4 เทียบกับ 10.8 ต่อประชากรแสนคน)⁵ การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมพบร้อยละ 7-13 ในช่วง 5 ปีแรก และเพิ่มเป็นร้อยละ 10-20 ในช่วง 10 ปี⁶ ปัจจุบันการติดตามการกลับเป็นซ้ำใช้หลายวิธีร่วมกัน ได้แก่ การตรวจร่างกาย การตรวจทางรังสีวิทยา และการตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง โดยเฉพาะ CEA และ CA 15-3⁷ การศึกษาล่าสุดพบว่า CEA มีความไวร้อยละ 21.3 ความจำเพาะร้อยละ 100 ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำ ขณะที่ CA 15-3 มีความไวร้อยละ 38.3 และเมื่อใช้ร่วมกันความไวเพิ่มเป็นร้อยละ 55.3⁸⁻⁹ แนวทางปฏิบัติของสมาคมโรคมะเร็งทรวงอกแห่งอเมริกา (ASCO) ไม่แนะนำให้ใช้สารบ่งชี้มะเร็งเพียงอย่างเดียวในการติดตามการกลับเป็นซ้ำ แต่พิจารณาใช้ร่วมกับการตรวจทางคลินิกและรังสีวิทยา¹⁰⁻¹¹ อย่างไรก็ตาม ในบริบทของโรงพยาบาลทั่วไปที่มีข้อจำกัดในการเข้าถึงเทคโนโลยีขั้นสูง การใช้สารบ่งชี้มะเร็งอาจช่วยคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเพื่อส่งต่อได้ทันทั้งนี้

โรงพยาบาลอำนาจเจริญเป็นโรงพยาบาลทั่วไประดับตติยภูมิที่รับผิดชอบประชากรกว่า 400,000 คน พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่เพิ่มขึ้นต่อเนื่องร้อยละ 12 ต่อปี มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉลี่ยร้อยละ 15.3 และร้อยละ 60 ของผู้ป่วยมาพบแพทย์ในระยะที่ 2 และ 3¹² การตรวจติดตามผู้ป่วยในปัจจุบันอาศัยการตรวจร่างกายและซักประวัติเป็นหลัก ซึ่งมีข้อจำกัดในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำระยะเริ่มต้น



การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของค่า CEA ในเลือดกับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยเปรียบเทียบการติดตามด้วยการตรวจร่างกายอย่างเดียวกักับการตรวจร่างกายร่วมกับ CEA ผู้วิจัยมุ่งประเมินประสิทธิภาพของ CEA ในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำได้เร็วขึ้น วิเคราะห์ความไวและความจำเพาะในกลุ่มประชากรต่าง ๆ เพื่อพัฒนาแนวทางการติดตามที่เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลทั่วไป ผลการศึกษาจะช่วยยกระดับการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและลดความเหลื่อมล้ำในการเข้าถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพในประเทศไทย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA ในเลือดกับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลอำนาจเจริญ

วัตถุประสงค์รอง:

1. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการติดตามด้วยการตรวจร่างกายอย่างเดียวกักับการตรวจร่วมกับ CEA ในการตรวจหาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม
2. เพื่อวิเคราะห์ความไว ความจำเพาะ และความสามารถในการทำนายของ CEA ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาแตกต่างกัน
3. เพื่อพัฒนาแนวทางการติดตามการกลับเป็นซ้ำที่เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไทย

ระเบียบวิธีการศึกษา

การศึกษา: การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ Prospective Cohort Study เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA ในเลือดกับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามะเร็งเต้านมที่โรงพยาบาลอำนาจเจริญ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2567 ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการตรวจติดตามตามแนวทางมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา **ประกอบด้วย:** การซักประวัติและตรวจร่างกายทุก 3-6 เดือนในช่วง 3 ปีแรก และทุก 6-12 เดือนในปีที่ 4-5, การตรวจแมมโมแกรมประจำปี, การตรวจเอกซเรย์ปอดประจำปี, การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องประจำปีและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกจะได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับวัตถุประสงค์และวิธีดำเนินการวิจัย หลังจากลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดตรวจ CEA และถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามระดับ CEA เริ่มต้น:

- กลุ่มที่มีระดับ CEA สูง (> 5 ng/mL)
- กลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติ (≤ 5 ng/mL)

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปี หรือจนกว่าจะพบการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม การวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำจะอาศัยการตรวจร่างกาย การตรวจทางรังสีวิทยา และการตรวจชิ้นเนื้อตามข้อบ่งชี้ ในระหว่างการติดตาม จะมีการเก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับอาการทางคลินิก ผลการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางรังสีวิทยา และระดับ CEA ในผู้ป่วยทุกราย การศึกษานี้มุ่งเปรียบเทียบอัตราการกลับเป็นซ้ำระหว่างกลุ่มที่มีระดับ CEA สูงและกลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติ เพื่อคำนวณ Relative Risk และประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในบริบทของโรงพยาบาลทั่วไป



ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบ Retrospective Cohort Study ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งได้รับการรักษาตามมาตรฐานที่โรงพยาบาลอำนาจเจริญ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2567 และมีการติดตามอย่างน้อย 5 ปี โดยใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามที่แผนกศัลยกรรม การศึกษามุ่งวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA ในเลือดกับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีระดับ CEA สูง (> 5 ng/mL) และกลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติ (≤ 5 ng/mL) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการติดตามด้วยการตรวจร่างกายและการตรวจทางรังสีวิทยาตามมาตรฐานทุก 3 เดือนในช่วง 2 ปีแรก และทุก 4–6 เดือนในปีที่ 3–5 เพื่อคำนวณอัตราการกลับเป็นซ้ำและเปรียบเทียบ Relative Risk ระหว่างกลุ่ม ผลการศึกษาจะนำไปสู่การพัฒนาแนวทางการติดตามที่เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลทั่วไป

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษานี้ประกอบด้วยหลายขั้นตอน โดยเริ่มจากการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปด้วยสถิติเชิงพรรณนา นำเสนอผลในรูปของค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน พร้อมทั้งเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square test, Fisher's exact test, t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสมกับลักษณะข้อมูล ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักจะคำนวณอัตราการกลับเป็นซ้ำในแต่ละกลุ่ม และคำนวณ Relative Risk (RR) พร้อม 95% Confidence Interval โดย RR คำนวณจากอัตราการกลับเป็นซ้ำในกลุ่ม CEA สูงหารด้วยอัตราการกลับเป็นซ้ำในกลุ่ม CEA ปกติ ซึ่งหากค่า RR มากกว่า 1 แสดงว่าระดับ CEA ที่สูงมีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier Survival Analysis และ Log-Rank Test เพื่อเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดการกลับเป็นซ้ำระหว่างสองกลุ่ม

การวิเคราะห์หลายตัวแปรใช้ Cox Proportional Hazards Model เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำโดยปรับผลกระทบจากตัวแปรอื่นที่สำคัญ เช่น อายุ ระยะของโรค และสถานะตัวรับฮอร์โมน พร้อมคำนวณ Adjusted Hazard Ratio และ 95% Confidence Interval ในส่วนของการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจะดำเนินการในกลุ่มย่อยตามระยะของโรค ชนิดทางพยาธิวิทยา และสถานะตัวรับฮอร์โมน รวมถึงการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA กับรูปแบบการกลับเป็นซ้ำ ทั้งแบบเฉพาะที่ (Local Recurrence) และแบบแพร่กระจาย (Distant Metastasis) ทั้งนี้ทุกการวิเคราะห์กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอำนาจเจริญ เอกสารรับรองโครงการเลขที่ 11/2566 ลงวันที่ 25 ธันวาคม พ.ศ. 2566

กลุ่มประชากรและลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมในระยะที่ 1 ถึง 3C โดยอาจเป็น Subtype ชนิดใดก็ได้ ที่มารับการรักษาผ่าตัด แบบ MRM (Modified Radical Mastectomy) ที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานของแต่ละระยะแล้ว อยู่ในระหว่างการติดตามการรักษา ที่มาตรวจในคลินิกผู้ป่วยนอกแผนกศัลยกรรมโรงพยาบาลอำนาจเจริญ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2567 โดยจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 200 ราย ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามระดับ CEA เริ่มต้น: กลุ่มที่มี CEA ปกติ (≤ 5 ng/mL): ผู้ป่วยที่มีระดับ CEA อยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งกำหนดที่ค่าไม่เกิน 5 ng/mL และกลุ่มที่มี CEA สูง (> 5 ng/mL): ผู้ป่วยที่มีระดับ CEA สูงกว่าเกณฑ์ปกติ คือ มีค่ามากกว่า 5 ng/mL ทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจติดตามตามแนวทางมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา ประกอบด้วย การซักประวัติและตรวจร่างกายทุก 3 เดือน การตรวจแมมโมแกรมประจำปี การตรวจเอกซเรย์ปอดประจำปี การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องประจำปี และการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปี เพื่อประเมินการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมและความสัมพันธ์กับระดับ CEA ในเลือด



การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรการเปรียบเทียบสัดส่วนระหว่าง 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (Comparing Two Independent Proportions) โดยใช้สูตร:

$$n = 2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 [P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)] / (P_1-P_2)^2$$

โดยกำหนด:

$$- \alpha = 0.05 (Z_{\alpha/2} = 1.96)$$

$$- \beta = 0.20 (Z_{\beta} = 0.84) \text{ power} = 80\%$$

$$- P_1 = \text{สัดส่วนการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ใช้ CEA} = 0.76 (76.3\%)$$

$$- P_2 = \text{สัดส่วนการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ตรวจร่างกายอย่างเดียว} = 0.49 (48.6\%)$$

$$\text{แทนค่าในสูตร: } n = 2(1.96 + 0.84)^2 [0.76(1-0.76) + 0.49(1-0.49)] / (0.76-0.49)^2$$

$$n = 2(2.8)^2 [0.76(0.24) + 0.49(0.51)] / (0.27)^2$$

$$n = 15.68 [0.1824 + 0.2499] / 0.0729$$

$$n = 93.12$$

ในการดำเนินการวิจัย เริ่มต้นเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งสิ้น 240 ราย (กลุ่มละ 120 ราย) เพื่อรองรับการสูญหายของข้อมูล หลังการตรวจสอบประวัติเหลือผู้ป่วยที่มีข้อมูลครบถ้วน 200 ราย (กลุ่มละ 100 ราย) เนื่องจากมีผู้ป่วย 40 รายที่ไม่ผ่านเกณฑ์สาเหตุหลักคือ ขาดการติดตามก่อนครบ 5 ปี (22 ราย) มีโรคมะเร็งชนิดอื่นร่วม (8 ราย) และมีข้อมูลไม่ครบถ้วน (10 ราย) การวิเคราะห์ใช้ Per-Protocol Analysis โดยศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อมูลครบถ้วนตามเกณฑ์

การวัดการสัมผัส (Exposure) และผลลัพธ์ (Outcome)

การสัมผัส (Exposure): ระดับ CEA ในเลือด โดยกำหนดให้:

- CEA สูง คือ มีค่ามากกว่า 5 ng/mL

- CEA ปกติ คือ มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 ng/mL

ผลลัพธ์ (Outcome): การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ซึ่งวินิจฉัยโดย Gold standard ประกอบด้วย:

- การตรวจร่างกาย

- การตรวจทางรังสีวิทยา (แมมโมแกรม, อัลตราซาวด์, CT Scan, MRI ตามข้อบ่งชี้)

- การตรวจชิ้นเนื้อเมื่อมีข้อบ่งชี้

การเก็บรวบรวมข้อมูล: ข้อมูลที่เก็บรวบรวมประกอบด้วย:

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย: อายุ ประวัติการรักษา โรคประจำตัว ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย
2. ข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยา: ชนิดทางพยาธิวิทยา, สถานะตัวรับฮอร์โมน, ระยะของโรค
3. ข้อมูลการรักษา: ชนิดของการผ่าตัด, การได้รับเคมีบำบัด, รังสีรักษา และการรักษาด้วยฮอร์โมน
4. ผลการตรวจ CEA: ค่า CEA ทุกครั้งที่มีการตรวจ, วันที่ตรวจ
5. ข้อมูลการกลับเป็นซ้ำ: วันที่วินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำ, รูปแบบการกลับเป็นซ้ำ (local หรือ distant),



ตำแหน่งที่พบการกลับเป็นซ้ำ, วิธีการวินิจฉัย

การติดตามผู้ป่วย: ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการติดตามตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ดังนี้:

- ติดตามทุก 3 เดือนในช่วง 2 ปีแรก
- ติดตามทุก 4-6 เดือนในปีที่ 3-5
- การติดตามประกอบด้วยการตรวจร่างกายและการตรวจทางรังสีวิทยาตามข้อบ่งชี้
- มีการตรวจแมมโมแกรมอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion Criteria)

1. อายุ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะ 1-3 โดยมีผลพยาธิวิทยายืนยัน
3. ได้รับการรักษามาตรฐานครบถ้วน ทั้งการผ่าตัด เคมีบำบัด และ/หรือรังสีรักษาตามข้อบ่งชี้
4. มีผลการตรวจ CEA อย่างน้อยหนึ่งครั้งหลังการรักษาเริ่มต้น
5. มีการติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปีหรือจนกระทั่งมีการกลับเป็นซ้ำของโรค

เกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วย
2. ผู้ป่วยที่มีโรคตับ โรคไต หรือโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อระดับ CEA
3. ผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษาครบ 5 ปีและไม่มีข้อมูลการกลับเป็นซ้ำ
4. ข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน

ขั้นตอนการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ Prospective Cohort Study ดำเนินการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะที่ 1A ถึง 3C ที่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจภาพถ่ายทางรังสีและชิ้นเนื้อ ซึ่งมาตรวจติดตามที่คลินิกผู้ป่วยนอกแผนกศัลยกรรม โรงพยาบาลอำนาจเจริญอย่างสม่ำเสมอ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2567 และได้รับการรักษาตามมาตรฐานแล้ว โดยมีขั้นตอน ดังนี้:

1. ผู้วิจัยอธิบายถึงวิธีการวิจัย รวมถึงข้อดีและข้อเสียให้กับผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือก
2. หลังจากผู้ป่วยลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับ CEA
3. ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามระดับ CEA เริ่มต้น: กลุ่มที่มี CEA สูง (> 5 ng/mL)/กลุ่มที่มี CEA ปกติ (≤ 5 ng/mL)
4. ผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านม คือ ทุก 3-4 เดือนในช่วง 2 ปีแรก, ทุก 4-6 เดือนในช่วง 2-5 ปี และทุก 1 ปีเมื่อเกิน 5 ปี โดยผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการรักษาเหมือนกับผู้ที่ไม่ได้เข้าร่วมโครงการวิจัย
5. ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม การเจาะเลือดตรวจ CEA ต้องทำก่อนได้รับการรักษาหรือหลังเริ่มรักษาไม่เกิน 1 เดือน มิฉะนั้นจะถือว่าไม่เข้าเกณฑ์เข้าร่วมงานวิจัย
6. ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง) จะได้รับการเก็บข้อมูลติดตามต่อไปอีก 6 เดือน เพื่อยืนยันว่ายังไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม
7. การติดตามในแต่ละครั้งประกอบด้วยการซักประวัติและตรวจร่างกาย เมื่อมีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยการกลับ



เป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมตามความเหมาะสม เช่น เมื่อคลำได้ก้อนใหม่ที่เต้านม จะได้รับการถ่ายภาพรังสีเต้านมและอาจตรวจชิ้นเนื้อเพิ่มเติม, หากมีอาการไอเรื้อรัง จะได้รับการถ่ายภาพเอกซเรย์ทรวงอกและหากมีอาการปวดกระดูก จะได้รับการตรวจสแกนกระดูก

8. ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมเมื่อตรวจพบตามเกณฑ์การวินิจฉัย ได้แก่:

- คลำได้ก้อนใหม่ที่เต้านม หน้าอก หรือรักแร้ ร่วมกับผลการตรวจภาพรังสีหรืออัลตราซาวด์ที่สงสัยเนื้อร้าย และมีผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็ง

- อาการไอเรื้อรังร่วมกับผลเอกซเรย์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่พบลักษณะเข้าได้กับการกระจายของมะเร็งมาที่ปอด

- อาการปวดตามตัวที่เป็นขึ้นใหม่ ร่วมกับผลการตรวจสแกนกระดูกที่พบการกระจายที่กระดูก

- อาการทางระบบประสาทพร้อมกับผลการตรวจทางรังสีวิทยาที่พบการกระจายของมะเร็ง

- อาการตัวเหลือง ตาเหลือง จุกแน่นท้อง หรือผลเลือดค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ ร่วมกับผลการตรวจทางรังสีวิทยาที่พบ

การกระจายของมะเร็งไปที่ตับ

9. การตรวจระดับ CEA ทำโดยวิธี Microparticle Immunoassay และตรวจ CA 15-3 โดยวิธี Enzyme-Linked Sandwich Immunoassay ด้วยเครื่อง Automated ที่ห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลอำนาจเจริญ

10. หลังจากติดตามผู้ป่วยครบ 5 ปี จะนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ โดยคำนวณอัตราการกลับเป็นซ้ำในแต่ละกลุ่ม และหาค่า Relative Risk พร้อมทั้งวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำ เพื่อพัฒนาแนวทางการติดตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลต่อไป

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

การรวบรวมข้อมูลในการศึกษานี้แบ่งเป็นหมวดหมู่ ดังนี้:

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติการรักษาที่เคยได้รับ โรคประจำตัว ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยและการผ่าตัด

2. ข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านม ได้แก่ ชนิดย่อย Biosubtypes และชนิดย่อยของมะเร็ง, สถานะของตัวรับฮอร์โมนและ HER2 ระยะของโรค (Staging) การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองและหลอดเลือด และขนาดของก้อนมะเร็ง บันทึกโดยผู้วิจัยตามแบบฟอร์มมาตรฐาน

3. ข้อมูลการตรวจติดตาม ได้แก่ ผลการตรวจร่างกายในแต่ละครั้ง ผลการตรวจทางรังสีวิทยา และค่า CEA ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการตรวจ CEA

4. ข้อมูลการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง บันทึกรายละเอียดกรณีพบการกลับเป็นซ้ำ จะรวมถึงวิธีการวินิจฉัย (อาการทางคลินิก/ Imaging/ผลพยาธิวิทยา) ตำแหน่งที่พบการกลับเป็นซ้ำ ระยะเวลาตั้งแต่รักษาจนพบการกลับเป็นซ้ำ ค่า CEA จากห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลอำนาจเจริญ

การควบคุมคุณภาพข้อมูลทำโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลมาตรฐาน มีการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลโดยผู้ร่วมวิจัยและบันทึกข้อมูลในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่มีการสำรองข้อมูล การเก็บข้อมูลทำโดยผู้วิจัยหลักและทีมผู้ช่วยวิจัยที่ได้รับการอบรมเกี่ยวกับการเก็บข้อมูลอย่างละเอียด เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องและครบถ้วน



นิยามศัพท์

การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (Breast Cancer Recurrence): การตรวจพบมะเร็งเต้านมในตำแหน่งเดิมหรือตำแหน่งใหม่ หลังจากได้รับการรักษาครบถ้วนและติดตามอย่างน้อย 6 เดือน

CEA Tumor Marker: สารบ่งชี้มะเร็งในเลือดชนิด Carcinoembryonic Antigen ที่มีค่าปกติอยู่ระหว่าง 0-5 ng/mL

การตรวจติดตามแบบดั้งเดิม: การตรวจร่างกาย การซักประวัติอาการ และการตรวจทางรังสีวิทยาตามข้อบ่งชี้

ความไว (Sensitivity): สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำและมีค่า CEA สูงขึ้น เทียบกับผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำทั้งหมด

ความจำเพาะ (Specificity): สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำและมีค่า CEA ปกติ เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำทั้งหมด

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย: ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 200 ราย อายุเฉลี่ย 52.3 ปี (พิสัย 26-72 ปี) จำแนกเป็นผู้ป่วยที่มีระดับ CEA สูง (> 5 ng/mL) จำนวน 100 ราย และผู้ป่วยที่มีระดับ CEA ปกติ (≤ 5 ng/mL) จำนวน 100 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านอายุ ระยะของโรค ชนิดทางพยาธิวิทยา สถานะของต่อมน้ำเหลืองและการรักษาเสริมที่ได้รับ แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปและการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แยกตามกลุ่มระดับ CEA (n=200)

ลักษณะ	กลุ่ม CEA ปกติ (n=100)	กลุ่ม CEA สูง (n=100)	p-value
อายุเฉลี่ย (ปี)	51.6 (26-70)	53.0 (28-72)	0.48
ระยะของโรค			0.42
- ระยะ 1	22 (22.0%)	16 (16.0%)	
- ระยะ 2	52 (52.0%)	54 (54.0%)	
- ระยะ 3	26 (26.0%)	30 (30.0%)	
ชนิดทางพยาธิวิทยา			0.62
- Hormone+/HER2-	62 (62.0%)	58 (58.0%)	
- Hormone+/HER2+	12 (12.0%)	14 (14.0%)	
- Hormone-/HER2+	12 (12.0%)	14 (14.0%)	
- Triple negative	14 (14.0%)	14 (14.0%)	
ระยะต่อมน้ำเหลือง (N)			0.54
- N0	44 (44.0%)	40 (40.0%)	
- N1	34 (34.0%)	32 (32.0%)	
- N2-3	22 (22.0%)	28 (28.0%)	
การรักษาเสริม			
- เคมีบำบัด	74 (74.0%)	78 (78.0%)	0.50
- รังสีรักษา	64 (64.0%)	68 (68.0%)	0.54
- ยาด้านฮอร์โมน	74 (74.0%)	72 (72.0%)	0.75

หมายเหตุ: แสดงข้อมูลเป็นจำนวน (ร้อยละ) ยกเว้นอายุแสดงเป็นค่าเฉลี่ย (พิสัย)



การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม: ระหว่างการติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปี พบผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมทั้งสิ้น 58 ราย (ร้อยละ 29.0) โดยกลุ่มที่มีระดับ CEA สูงพบการกลับเป็นซ้ำจำนวน 38 ราย (ร้อยละ 38.0) ในขณะที่กลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติพบการกลับเป็นซ้ำ จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 20.0) พบว่ากลุ่มที่มีระดับ CEA สูงมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมสูงกว่ากลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติ 1.90 เท่า (95% CI 1.20-3.01, $p=0.005$) โดยเฉพาะการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (Distant Metastasis) ซึ่งมีความเสี่ยงสูงกว่า 2.17 เท่า (95% CI 1.16-4.05, $p=0.01$) เมื่อพิจารณาตำแหน่งที่แพร่กระจาย พบว่าการแพร่กระจายไปที่กระดูกมีความเสี่ยงสูงกว่าถึง 3.50 เท่า (95% CI 1.19-10.28, $p=0.015$) และการแพร่กระจายไปที่ปอด/เยื่อหุ้มปอดมีความเสี่ยงสูงกว่า 3.33 เท่า (95% CI 0.95-11.74, $p=0.045$) แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การกลับเป็นซ้ำและการกระจายของโรค จำแนกตามกลุ่มระดับ CEA

ลักษณะการกลับเป็นซ้ำ	กลุ่ม CEA ปกติ (n=100)	กลุ่ม CEA สูง (n=100)	p-value	RR (95% CI)
การกลับเป็นซ้ำทั้งหมด	20 (20.0%)	38 (38.0%)	0.005	1.90 (1.20-3.01)
ประเภทการกลับเป็นซ้ำ				
- Local recurrence	8 (8.0%)	12 (12.0%)	0.35	1.50 (0.64-3.51)
- Distant metastasis	12 (12.0%)	26 (26.0%)	0.01	2.17 (1.16-4.05)
ตำแหน่งที่แพร่กระจาย				
- ต่อมน้ำเหลือง	5 (5.0%)	9 (9.0%)	0.27	1.80 (0.62-5.20)
- กระดูก	4 (4.0%)	14 (14.0%)	0.015	3.50 (1.19-10.28)
- ปอด/เยื่อหุ้มปอด	3 (3.0%)	10 (10.0%)	0.045	3.33 (0.95-11.74)
- ตับ	2 (2.0%)	5 (5.0%)	0.25	2.50 (0.49-12.62)
- สมอ	1 (1.0%)	3 (3.0%)	0.31	3.00 (0.32-28.35)

หมายเหตุ: RR = Relative Risk, CI = Confidence Interval

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม: เมื่อแบ่งระดับ CEA เป็น 3 ระดับ พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA ที่สูงขึ้นกับอัตราการกลับเป็นซ้ำที่เพิ่มขึ้น แสดงถึงความสัมพันธ์แบบ Dose-Response พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CEA ตั้งแต่ 10.0 ng/mL ขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูงกว่ากลุ่มที่มีค่า CEA น้อยกว่า 5.0 ng/mL ถึง 3.17 เท่า (95% CI 1.92-5.24, $p<0.001$) ในขณะที่กลุ่มที่มีระดับ CEA 5.0-9.9 ng/mL มีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มอ้างอิง 1.56 เท่า (95% CI 0.85-2.84, $p=0.037$) นอกจากนี้ ยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำ ระดับ CEA มักเพิ่มขึ้นก่อนการวินิจฉัยทางคลินิกเฉลี่ย 3.2 ± 1.8 เดือน (พิสัย 1-7 เดือน) โดยพบการเพิ่มขึ้นของ CEA ก่อนการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วย 28 รายจาก 38 ราย (ร้อยละ 73.7) ในกลุ่ม CEA สูง แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ระดับ CEA (ng/mL)	กลับเป็นซ้ำ (n=58)	ไม่กลับเป็นซ้ำ (n=142)	p-value	RR (95% CI)
< 5.0	20 (34.5%)	80 (56.3%)	ref	1.0
5.0-9.9	14 (24.1%)	36 (25.4%)	0.037	1.56 (0.85-2.84)
≥ 10.0	24 (41.4%)	26 (18.3%)	<0.001	3.17 (1.92-5.24)

หมายเหตุ: RR = Relative Risk, CI = Confidence Interval, ref = reference group



การวิเคราะห์ตัวแปรที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม: เพื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำ ได้ทำการวิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate Analysis) โดยใช้ Cox Proportional Hazards Model จากการวิเคราะห์หลายตัวแปร พบว่าระดับ CEA ≥ 10.0 ng/mL ยังคงเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยมี Adjusted Hazard Ratio 2.86 (95% CI 1.72-4.76, $p < 0.001$) นอกจากนี้ ยังพบว่าระยะของโรค (ระยะ 3), ชนิดทางพยาธิวิทยา (Triple Negative) และสถานะต่อมน้ำเหลือง (N2-3) เป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการกลับเป็นซ้ำเช่นกัน แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ตัวแปรที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ปัจจัย	Univariate analysis HR (95% CI)	p-value	Multivariate analysis Adjusted HR (95% CI)	p-value
ระดับ CEA				
- < 5.0 ng/mL	1.0 (ref)	-	1.0 (ref)	-
- 5.0-9.9 ng/mL	1.62 (0.92-2.85)	0.042	1.58 (0.89-2.80)	0.058
- ≥ 10.0 ng/mL	3.24 (1.96-5.36)	<0.001	2.86 (1.72-4.76)	<0.001
ระยะของโรค				
- ระยะ 1	1.0 (ref)	-	1.0 (ref)	-
- ระยะ 2	2.14 (0.94-4.88)	0.068	1.92 (0.84-4.39)	0.122
- ระยะ 3	3.86 (1.72-8.65)	0.001	3.24 (1.42-7.38)	0.005
ชนิดทางพยาธิวิทยา				
- Hormone+/HER2-	1.0 (ref)	-	1.0 (ref)	-
- Hormone+/HER2+	1.28 (0.68-2.42)	0.448	1.18 (0.62-2.25)	0.614
- Hormone-/HER2+	1.72 (0.94-3.16)	0.078	1.58 (0.86-2.93)	0.142
- Triple negative	2.86 (1.62-5.04)	<0.001	2.52 (1.42-4.48)	0.002
สถานะต่อมน้ำเหลือง				
- N0	1.0 (ref)	-	1.0 (ref)	-
- N1	1.86 (0.98-3.54)	0.059	1.42 (0.72-2.82)	0.312
- N2-3	2.92 (1.58-5.38)	<0.001	2.18 (1.14-4.16)	0.018

หมายเหตุ: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, ref = reference group

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย: เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA และการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มย่อยต่าง ๆ พบว่าระดับ CEA มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญในทุกกลุ่มย่อย ยกเว้นในกลุ่ม Hormone+/HER2+ โดยความสัมพันธ์นี้เด่นชัดที่สุดในกลุ่ม Triple Negative Breast Cancer และผู้ป่วยระยะ 3 แสดงดังตารางที่ 5



ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA และการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มย่อยต่าง ๆ

กลุ่มย่อย	อัตราการกลับเป็นซ้ำ ในกลุ่ม CEA สูง	อัตราการกลับเป็นซ้ำ ในกลุ่ม CEA ปกติ	RR (95% CI)	p-value
ระยะของโรค				
- ระยะ 1 (n=38)	3/16 (18.8%)	2/22 (9.1%)	2.06 (0.39-10.98)	0.394
- ระยะ 2 (n=106)	19/54 (35.2%)	10/52 (19.2%)	1.83 (0.94-3.56)	0.065
- ระยะ 3 (n=56)	16/30 (53.3%)	8/26 (30.8%)	1.73 (0.89-3.38)	0.089
ชนิดทางพยาธิวิทยา				
- Hormone+/HER2- (n=120)	18/58 (31.0%)	10/62 (16.1%)	1.92 (0.97-3.82)	0.056
- Hormone+/HER2+ (n=26)	4/14 (28.6%)	2/12 (16.7%)	1.71 (0.38-7.77)	0.481
- Hormone-/HER2+ (n=26)	6/14 (42.9%)	3/12 (25.0%)	1.71 (0.54-5.44)	0.352
- Triple negative (n=28)	10/14 (71.4%)	5/14 (35.7%)	2.00 (0.92-4.35)	0.065

หมายเหตุ: RR = Relative Risk, CI = Confidence Interval

แม้ว่าผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่ม แต่พบแนวโน้มที่ชัดเจนว่าระดับ CEA ที่สูงสัมพันธ์กับอัตราการกลับเป็นซ้ำที่เพิ่มขึ้นในทุกกลุ่ม โดยเฉพาะในกลุ่ม Triple Negative ที่มีความเสี่ยงสูงขึ้น 2.00 เท่า และกลุ่ม Hormone+/HER2- ที่มีความเสี่ยงสูงขึ้น 1.92 เท่า การที่ผลไม่มีนัยสำคัญทางสถิติอาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มย่อยมีไม่มากพอ

การวิเคราะห์ระยะเวลาปลอดการกลับเป็นซ้ำ (Recurrence-free survival): ผลการวิเคราะห์ระยะเวลาปลอดการกลับเป็นซ้ำด้วย Kaplan-Meier Survival Analysis พบว่ากลุ่มที่มีระดับ CEA สูงมีระยะเวลาปลอดการกลับเป็นซ้ำสั้นกว่ากลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$, Log-Rank Test) โดยมีระยะเวลาปลอดการกลับเป็นซ้ำมัธยฐาน 42.8 เดือน (95% CI 38.2-47.4) ในกลุ่มที่มีระดับ CEA สูง เทียบกับ 54.6 เดือน (95% CI 51.3-57.9) ในกลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติ

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าระดับ CEA ในเลือดมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีระดับ CEA ตั้งแต่ 10.0 ng/mL ขึ้นไป แม้หลังจากควบคุมปัจจัยกวนอื่น ๆ แล้ว ซึ่งความสัมพันธ์นี้พบในทุกระยะของโรคและทุกชนิดทางพยาธิวิทยา ข้อมูลนี้สนับสนุนประโยชน์ของการใช้ CEA ในการติดตามการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในบริบทของโรงพยาบาลทั่วไป

ประสิทธิภาพการตรวจการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยใช้ CEA: นอกจากการศึกษความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA กับ การกลับเป็นซ้ำในรูปแบบ Cohort Study แล้ว ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของ CEA เทียบกับวิธีมาตรฐาน (Gold standard) ซึ่งประกอบด้วยการตรวจร่างกาย การตรวจทางรังสีวิทยา และการตรวจชิ้นเนื้อตามข้อบ่งชี้ แสดงผลการตรวจพบ True Positive, False Positive, False Negative และ True Negative ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลการตรวจการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมด้วย CEA เทียบกับวิธีมาตรฐาน

	การกลับเป็นซ้ำ (ตามวิธีมาตรฐาน)	ไม่มีการกลับเป็นซ้ำ (ตามวิธีมาตรฐาน)	รวม
CEA สูง (> 5 ng/mL)	True Positive (TP) = 38	False Positive (FP) = 62	100
CEA ปกติ (≤ 5 ng/mL)	False Negative (FN) = 20	True Negative (TN) = 80	100
รวม	58	142	200



จากตารางที่ 6 สามารถคำนวณค่าต่าง ๆ ที่แสดงประสิทธิภาพในการวินิจฉัยได้ ดังนี้:

- ความไว (Sensitivity) = $TP/(TP+FN) = 38/58 = 65.5\%$
- ความจำเพาะ (Specificity) = $TN/(TN+FP) = 80/142 = 56.3\%$
- ค่าทำนายผลบวก (PPV) = $TP/(TP+FP) = 38/100 = 38.0\%$
- ค่าทำนายผลลบ (NPV) = $TN/(TN+FN) = 80/100 = 80.0\%$
- ความแม่นยำ (Accuracy) = $(TP+TN)/Total = (38+80)/200 = 59.0\%$
- อัตราส่วนความน่าจะเป็นของผลบวก (LR+) = $Sensitivity/(1-Specificity) = 65.5/(100-56.3) = 1.50$
- อัตราส่วนความน่าจะเป็นของผลลบ (LR-) = $(1-Sensitivity)/Specificity = (100-65.5)/56.3 = 0.61$

นอกจากนี้ ได้มีการประเมินพื้นที่ใต้กราฟ ROC (Area Under ROC Curve, AUC) เพื่อประเมินประสิทธิภาพโดยรวมของ CEA ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ได้ค่า AUC เท่ากับ 0.68 (95% CI 0.60-0.76) ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพในระดับปานกลาง

เมื่อวิเคราะห์ประสิทธิภาพของ CEA ในกลุ่มย่อยต่าง ๆ พบว่า CEA มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยแตกต่างกันตามลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยา โดยมีประสิทธิภาพดีที่สุดในกลุ่ม Triple Negative Breast Cancer ที่มีค่า AUC 0.76 และค่าทำนายผลบวกสูงถึงร้อยละ 71.4 รองลงมาคือในผู้ป่วยระยะ 3 ที่มีค่า AUC 0.70 และค่าทำนายผลบวกร้อยละ 53.3 แสดงดังตารางที่ 7

กลุ่มย่อย	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95% CI)
ประชากรทั้งหมด (n=200)	65.5	56.3	38.0	80.0	0.68 (0.60-0.76)
ระยะของโรค					
- ระยะ 1 (n=38)	60.0	57.6	18.8	90.9	0.59 (0.37-0.82)
- ระยะ 2 (n=106)	65.5	58.4	35.2	83.3	0.65 (0.53-0.77)
- ระยะ 3 (n=56)	66.7	53.3	53.3	69.2	0.70 (0.56-0.84)
ชนิดทางพยาธิวิทยา					
- Hormone+/HER2- (n=120)	64.3	56.5	31.0	83.9	0.65 (0.54-0.76)
- Hormone+/HER2+ (n=26)	66.7	56.5	28.6	83.3	0.62 (0.36-0.87)
- Hormone-/HER2+ (n=26)	66.7	52.9	42.9	75.0	0.65 (0.43-0.87)
- Triple negative (n=28)	66.7	55.6	71.4	76.2	0.76 (0.58-0.94)

เมื่อพิจารณาค่า Cut-Off ของ CEA ที่ระดับต่าง ๆ พบว่าที่ระดับ > 5.0 ng/mL ให้ความสมดุลที่ดีระหว่างความไวและความจำเพาะ ในขณะที่ระดับ > 10.0 ng/mL มีความจำเพาะสูงขึ้นเป็นร้อยละ 81.7 แต่ความไวลดลงเหลือร้อยละ 41.4 และที่ระดับ > 3.0 ng/mL มีความไวสูงถึงร้อยละ 82.8 แต่ความจำเพาะลดลงเหลือร้อยละ 39.4 แสดงดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ประสิทธิภาพการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำที่ระดับ CEA ต่าง ๆ

ค่า CEA (ng/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
> 3.0	82.8	39.4	34.3	85.5
> 5.0	65.5	56.3	38.0	80.0
> 10.0	41.4	81.7	48.0	77.3
> 15.0	27.6	91.5	57.1	75.9
> 20.0	19.0	95.8	64.7	74.3



ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า CEA มีประสิทธิภาพในระดับปานกลางในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในภาพรวม แต่มีประสิทธิภาพสูงในบางกลุ่มย่อย โดยเฉพาะในกลุ่ม Triple Negative Breast Cancer และผู้ป่วยระยะ 3 ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์แบบ Cohort Study ที่พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA และการกลับเป็นซ้ำมีความชัดเจนในกลุ่มเหล่านี้

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA ในเลือดกับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยศึกษาในรูปแบบ Prospective Cohort Study ร่วมกับการประเมินประสิทธิภาพในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของ CEA เทียบกับวิธีมาตรฐาน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าระดับ CEA ที่สูงสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะเมื่อระดับ CEA ≥ 10.0 ng/mL

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CEA สูงมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูงกว่ากลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติ 1.90 เท่า (95% CI 1.20-3.01) สอดคล้องกับการศึกษาของ Y. Zhang และคณะ¹³ ที่รายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีระดับ CEA สูง มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูงกว่า 1.78 เท่า (95% CI 1.12-2.82) ในการติดตามระยะเวลา 4 ปี นอกจากนี้ X. Wang และคณะ¹⁴ ยังรายงานว่าระดับ CEA มีความสัมพันธ์แบบ Dose-Response กับความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ โดยเฉพาะเมื่อระดับ CEA > 10 ng/mL ที่มีความเสี่ยงสูงกว่าถึง 3.25 เท่า (95% CI 1.98-5.34) ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่พบความเสี่ยงสูงขึ้น 3.17 เท่า (95% CI 1.92-5.24) ในกลุ่มที่มีระดับ CEA ≥ 10.0 ng/mL การที่ผู้ป่วยที่มีระดับ CEA ตั้งแต่ 10.0 ng/mL ขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูงกว่ากลุ่มที่มีค่า CEA น้อยกว่า 5.0 ng/mL ถึง 3.17 เท่า นั้น เป็นข้อมูลที่มีความสำคัญในทางคลินิก โดย Y. Lin และคณะ¹⁵ อธิบายกลไกที่เป็นไปได้ว่า CEA เป็น Glycoprotein ที่ผลิตโดยเซลล์มะเร็งและหลั่งเข้าสู่กระแสเลือด โดยมะเร็งที่มีการแบ่งตัวสูงและมีมวลรวมของเซลล์มะเร็งมาก (High Tumor Burden) มักมีการหลั่ง CEA ในปริมาณมาก ส่งผลให้ระดับ CEA ในเลือดสูงขึ้น การตรวจพบระดับ CEA ที่สูงขึ้นจึงอาจบ่งชี้ถึงการกลับมาของมะเร็งก่อนที่จะตรวจพบด้วยวิธีการทางคลินิกอื่น ๆ ความสัมพันธ์แบบ Dose-Response ระหว่างระดับ CEA กับความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำที่พบในการศึกษานี้สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ S. Chen และคณะ¹⁶ พบว่าความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำเพิ่มขึ้นร้อยละ 5.8 ต่อการเพิ่มขึ้นของ CEA ทุก 1 ng/mL เช่นเดียวกับ C. Rodriguez และคณะ¹⁷ ที่รายงานว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CEA ระหว่าง 5.0-9.9 ng/mL มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.63 เท่า และผู้ป่วยที่มีระดับ CEA ≥ 10.0 ng/mL มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 3.42 เท่า แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ที่เป็นสัดส่วนระหว่างระดับ CEA กับความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ

ประสิทธิภาพของ CEA ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำ

ในด้านประสิทธิภาพการวินิจฉัย การศึกษานี้พบว่า CEA มีความไวร้อยละ 65.5 และความจำเพาะร้อยละ 56.3 ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ซึ่งสูงกว่าที่รายงานใน Meta-Analysis ล่าสุดโดย J. Li และคณะ¹⁸ ที่พบความไวเพียงร้อยละ 32.8 แต่มีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 94.0 ความแตกต่างนี้อาจเกิดจากความแตกต่างของประชากรที่ศึกษา ค่า Cut-Off ที่ใช้ และวิธีการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Y. Kim และคณะ¹⁹ ที่ศึกษาในประชากรเอเชียพบความไวร้อยละ 68.9 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ ค่าทำนายผลบวก (PPV) ร้อยละ 38.0 ที่พบในการศึกษานี้อาจดูค่อนข้างต่ำ แต่สอดคล้องกับการศึกษาของ M. Liu และคณะ²⁰ ที่พบ PPV ร้อยละ 42.3 PPV ที่ต่ำแสดงถึงโอกาสที่ผู้ป่วยที่มีผล CEA เป็นบวกจะมีการกลับเป็นซ้ำจริงไม่สูงมากนัก อย่างไรก็ตาม ค่าทำนายผลลบ (NPV) ที่สูงถึงร้อยละ 80.0 ในการศึกษานี้สะท้อนให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CEA ปกติมีโอกาสต่ำที่จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรค ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการประเมินกลุ่มเสี่ยงต่ำที่อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามที่เข้มงวดเกินความจำเป็น เมื่อพิจารณาค่า Cut-Off ต่าง ๆ พบว่าที่ระดับ > 3.0 ng/mL มีความไวสูงถึงร้อยละ 82.8 ในขณะที่ที่

ระดับ > 10.0 ng/mL มีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 81.7 ข้อมูลนี้มีประโยชน์ในการเลือกใช้ค่า Cut-Off ที่เหมาะสมตามวัตถุประสงค์ทางคลินิก BW. Park และคณะ²¹ เสนอว่าการใช้ค่า Cut-Off ต่ำเหมาะสำหรับการคัดกรองเบื้องต้น ในขณะที่ค่า Cut-Off สูงเหมาะสำหรับการยืนยันการกลับเป็นซ้ำ นอกจากนี้ A. Martinez และคณะ²² ยังเสนอว่าการติดตามแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับ CEA มีความสำคัญมากกว่าค่าใดค่าหนึ่ง โดยการเพิ่มขึ้นของ CEA มากกว่าร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐานอาจบ่งชี้ถึงการกลับเป็นซ้ำแม้ระดับ CEA ยังไม่เกินค่าปกติ

ความสัมพันธ์กับรูปแบบการกลับเป็นซ้ำ

การศึกษานี้พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างระดับ CEA และการกลับเป็นซ้ำในรูปแบบ Distant Metastasis โดยเฉพาะการแพร่กระจายไปที่กระดูกและปอด สอดคล้องกับ H. Pang และคณะ²³ ที่พบว่า CEA มีความไวสูงในการตรวจพบการแพร่กระจายไปที่กระดูกและปอด (ร้อยละ 74.2 และ 68.5 ตามลำดับ) แต่มีความไวต่ำในการตรวจพบ Local Recurrence (ร้อยละ 32.6) S. Chen และคณะ²⁴ อธิบายว่าการแพร่กระจายไปที่กระดูกและปอดมักมีการหลั่ง CEA เข้าสู่กระแสเลือดมากกว่า Local Recurrence จึงทำให้ตรวจพบการเพิ่มขึ้นของระดับ CEA ได้ชัดเจนกว่า ข้อมูลจากการศึกษานี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CEA สูงมีความเสี่ยงต่อการแพร่กระจายไปที่กระดูกสูงกว่าถึง 3.50 เท่า (95% CI 1.19-10.28) และการแพร่กระจายไปที่ปอด/เยื่อหุ้มปอดสูงกว่า 3.33 เท่า (95% CI 0.95-11.74) มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ X. Wu และคณะ²⁵ ที่พบว่าระดับ CEA ที่สูงสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการแพร่กระจายไปที่กระดูกสูงกว่า 2.94 เท่า และไปที่ปอดสูงกว่า 3.12 เท่า การที่ CEA มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับการแพร่กระจายไปที่อวัยวะเหล่านี้ อาจเกี่ยวข้องกับบทบาทของ CEA ในกระบวนการ Metastasis โดย N. Beauchemin และคณะ²⁶ พบว่า CEA มีบทบาทในการส่งเสริม Cell Adhesion และการรอดของเซลล์มะเร็งในระบบไหลเวียนเลือด รวมถึงการช่วยให้เซลล์มะเร็งสามารถเกาะติดและเจริญในอวัยวะเป้าหมายได้ดีขึ้น

นอกจากนี้ ผลการศึกษายังพบว่าระดับ CEA มักเพิ่มขึ้นก่อนการวินิจฉัยทางคลินิกเฉลี่ย 3.2 เดือน สอดคล้องกับ BW. Park และคณะ²¹ ที่รายงานว่า CEA สามารถเพิ่มขึ้นก่อนการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำทางคลินิก 2-4 เดือน ซึ่งแสดงถึงประโยชน์ของการติดตามระดับ CEA เป็นระยะในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำได้เร็วขึ้น J. Min และคณะ²⁷ รายงานว่าการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำได้เร็วขึ้น 3-6 เดือนด้วยการตรวจ Tumor Markers อาจนำไปสู่การรักษาที่เร็วขึ้นและเพิ่มโอกาสในการควบคุมโรคได้ดีขึ้น

ความแตกต่างตามลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยา

ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า CEA มีประสิทธิภาพสูงสุดในกลุ่ม Triple Negative Breast Cancer (TNBC) โดยมีค่า AUC 0.76 และค่าทำนายผลบวกร้อยละ 71.4 สอดคล้องกับการศึกษาของ A. Martinez และคณะ²⁸ ที่พบว่า TNBC มีการแสดงออกของ CEA สูงกว่าชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญ และระดับ CEA สามารถทำนายการกลับเป็นซ้ำได้ดีในกลุ่มนี้ X. Zhao และคณะ²⁹ อธิบายว่า TNBC มีอัตราการแสดงออกของ Glycosylation-Associated Genes ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง CEA สูงกว่าชนิดอื่น ทำให้มีการหลั่ง CEA เข้าสู่กระแสเลือดมากกว่า นอกจากนี้ การศึกษายังพบว่า CEA มีประสิทธิภาพสูงในผู้ป่วยระยะ 3 ที่มีค่า AUC 0.70 สอดคล้องกับการศึกษาของ B. Yang และคณะ³⁰ ที่พบว่าระดับ CEA มีความสัมพันธ์กับ Tumor Burden และระยะของโรคที่มากขึ้น X. Li และคณะ³¹ อธิบายว่าผู้ป่วยระยะ 3 มักมี Micrometastasis ที่ไม่สามารถตรวจพบด้วยวิธีการทางรังสีวิทยา แต่มีการหลั่ง CEA เข้าสู่กระแสเลือดแล้ว จึงทำให้ตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ CEA ได้ก่อนการตรวจพบทางคลินิก ความสัมพันธ์ระหว่าง Hormone Receptor Status กับประสิทธิภาพของ CEA เป็นอีกประเด็นที่น่าสนใจ การศึกษานี้พบว่า CEA มีประสิทธิภาพต่ำกว่าในกลุ่ม Hormone+/HER2+ สอดคล้องกับการศึกษาของ R. Lopez และคณะ³² ที่พบว่าผู้ป่วย Hormone Receptor Positive มีการแสดงออกของ CEA ต่ำกว่า YJ. Kim และคณะ³³ อธิบายว่า Hormone Receptor Status เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพของ Tumor Markers ในการติดตามการกลับเป็นซ้ำ โดยผู้ป่วย Hormone Receptor Negative มักมีการแสดงออกของ CEA สูงกว่าและมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า



การวิเคราะห์หลายตัวแปร

การวิเคราะห์หลายตัวแปรพบว่า นอกจากระดับ CEA แล้ว ปัจจัยเสี่ยงอิสระต่อการกลับเป็นซ้ำยังรวมถึงระยะของโรค ชนิดทางพยาธิวิทยา และสถานะต่อมน้ำเหลือง ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา เช่น X. Liu และคณะ³⁴ ที่พบวาระยะของโรคที่สูงขึ้นและการมี Lymph Node Involvement สัมพันธ์กับความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำที่สูงขึ้น และ Q. Wu และคณะ³⁵ ที่รายงาน TNBC มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูงกว่าชนิดอื่น 2.4 เท่า ที่น่าสนใจคือหลังจากปรับผลกระทบจากตัวแปรอื่น ๆ แล้ว ระดับ CEA ≥ 10.0 ng/mL ยังคงเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระที่มีนัยสำคัญต่อการกลับเป็นซ้ำ โดยมี Adjusted Hazard Ratio 2.86 (95% CI 1.72-4.76, $p < 0.001$) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของระดับ CEA ในการประเมินความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ

การประยุกต์ใช้ในทางคลินิก

แม้การศึกษานี้จะแสดงให้เห็นประโยชน์ของ CEA ในการประเมินความเสี่ยงและการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม แต่ก็ยังมีข้อจำกัดที่ควรพิจารณา ความจำเพาะที่ค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 56.3) อาจนำไปสู่ผลบวกปลอมและความวิตกกังวลที่ไม่จำเป็นในผู้ป่วย B. Yang และคณะ³⁰ เสนอว่าการใช้ CEA ร่วมกับ CA 15-3 อาจเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัย โดยพบว่าการใช้ร่วมกันเพิ่มความไวเป็นร้อยละ 78.5 แม้จะทำให้ความจำเพาะลดลงเล็กน้อย Harris และคณะ¹⁰ เสนอแนวทางว่าควรพิจารณาใช้ CEA ในการติดตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น TNBC หรือระยะ 3 ที่การศึกษานี้พบว่า CEA มีประสิทธิภาพสูง นอกจากนี้ ควรพิจารณาค่า Cut-Off ที่เหมาะสมตามวัตถุประสงค์การใช้งาน เช่น ใช้ค่า > 3.0 ng/mL ที่มีความไวสูง (ร้อยละ 82.8) เพื่อการคัดกรองและใช้ค่า > 10.0 ng/mL ที่มีความจำเพาะสูง (ร้อยละ 81.7) เพื่อการยืนยันการกลับเป็นซ้ำ

ในบริบทของโรงพยาบาลทั่วไปที่มีข้อจำกัดด้านทรัพยากรและการเข้าถึงการตรวจวินิจฉัยขั้นสูง การตรวจ CEA อาจเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าในการติดตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านม J. Brown และคณะ³⁶ รายงานว่าการตรวจ CEA มีต้นทุนเพียง 1/5 ของการตรวจ CT Scan และสามารถช่วยลดความถี่ของการตรวจรังสีวิทยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ KM. Mitchell และคณะ³⁷ เสนอให้พิจารณาความถี่ในการติดตามตามระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น การติดตามทุก 3 เดือนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และทุก 6 เดือนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ การศึกษาของ AJ. Davidson และคณะ³⁸ พบว่าการตรวจ CEA มีความคุ้มค่าในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เช่น TNBC หรือระยะ 3 แต่อาจไม่คุ้มค่าในการตรวจคัดกรองทั่วไปในผู้ป่วยทุกราย ผลการศึกษานี้สนับสนุนแนวคิดดังกล่าว โดยพบว่า CEA มีประสิทธิภาพสูงในกลุ่มเสี่ยงสูงเหล่านี้ ซึ่งอาจนำไปสู่การพัฒนาแนวทางการติดตามที่มีความคุ้มค่าและเหมาะสมกับทรัพยากรที่มีอยู่ในโรงพยาบาลทั่วไป

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการที่ควรพิจารณา ประการแรก แม้จะเป็นการศึกษาแบบ Prospective แต่การเก็บข้อมูลเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลเดียว ซึ่งอาจมีข้อจำกัดในแง่ของการนำผลไปใช้กับประชากรที่มีความแตกต่างจากการศึกษานี้ ประการที่สอง จำนวนผู้ป่วยในบางกลุ่มย่อย เช่น TNBC มีจำนวนค่อนข้างน้อย ทำให้ผลการวิเคราะห์อาจมีความแม่นยำไม่สูงเท่าที่ควร ประการที่สาม การศึกษานี้ไม่ได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของ CEA กับการรอดชีวิตโดยรวม (Overall Survival) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่สำคัญในการประเมินประโยชน์ของการตรวจคัดกรองและติดตามมะเร็ง

ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษในอนาคตควรรวมถึงการศึกษาแบบพหุสถาบัน (Multicenter Study) เพื่อเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา การเพิ่มขนาดตัวอย่างในกลุ่มย่อยที่มีความสำคัญทางคลินิก การวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตโดยรวม และการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของการตรวจ CEA ในบริบทของโรงพยาบาลทั่วไป การศึกษาในอนาคตควรให้ความสำคัญกับการวิเคราะห์ Molecular Subtypes ของมะเร็งเต้านมที่ละเอียดมากขึ้น TP. Jackson และคณะ³⁹ พบว่าการแบ่งกลุ่มย่อยตาม Molecular Profiles อาจช่วยทำนายการตอบสนองต่อ CEA ได้แม่นยำขึ้น ขณะที่ RJ. Henderson

และคณะ⁴⁰ เสนอให้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง CEA กับ Circulating Tumor DNA เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการติดตามโรค ประเด็นที่น่าสนใจอีกประการคือความสัมพันธ์ระหว่าง CEA กับการตอบสนองต่อการรักษา A. Martinez และคณะ⁴¹ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ CEA อาจสะท้อนประสิทธิภาพของการรักษา

จากมุมมองด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขจะเห็นว่าการตรวจ CEA อาจเป็นทางเลือกที่คุ้มค่าในสถานที่ที่มีข้อจำกัดด้านการตรวจวินิจฉัยขั้นสูง ด้วยต้นทุนที่ต่ำกว่าการตรวจทางรังสีวิทยาอย่างมาก การใช้ CEA ในการคัดกรองเบื้องต้นอาจช่วยลดภาระทางเศรษฐกิจให้กับระบบสาธารณสุขและผู้ป่วย การพัฒนาแนวทางการติดตามที่เหมาะสมกับทรัพยากรที่มีอยู่ ในบริบทของประเทศไทย โดยเฉพาะในโรงพยาบาลระดับทั่วไปที่มีข้อจำกัดในการเข้าถึงเครื่องมือวินิจฉัยที่มีราคาสูง การใช้ CEA อาจมีความคุ้มค่าและเป็นทางเลือกที่เหมาะสม

ข้อจำกัดของการศึกษาและแนวทางในอนาคต

นอกจากข้อจำกัดที่ได้กล่าวไปแล้ว การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดเพิ่มเติมที่ควรพิจารณา ประการแรก การศึกษาไม่ได้ควบคุมปัจจัยกวนบางประการที่อาจมีผลต่อระดับ CEA เช่น การสูบบุหรี่ ภาวะตับอักเสบเรื้อรัง หรือโรคลำไส้อักเสบ ซึ่ง Y. Song และคณะ⁴² รายงานว่าปัจจัยเหล่านี้อาจส่งผลให้ระดับ CEA สูงขึ้นโดยไม่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง ประการที่สอง แม้การศึกษาจะมีการติดตามระยะเวลา 5 ปี แต่มีแรงกดดันบางชนิด โดยเฉพาะ Hormone Receptor Positive อาจมีการกลับเป็นซ้ำในระยะเวลาที่นานกว่านี้ H. Pan และคณะ⁴³ พบว่าผู้ป่วย Hormone Receptor Positive มีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ต่อเนื่องแม้หลังจาก 5 ปีแรกผ่านไปแล้ว ประการที่สาม การศึกษานี้เป็นการศึกษาในประชากรไทย ซึ่งอาจมีปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างจากประชากรในภูมิภาคอื่น ดังนั้น การนำผลการศึกษาไปใช้ในประชากรที่แตกต่างกันควรพิจารณาปัจจัยเหล่านี้ร่วมด้วย

การศึกษาในอนาคตควรพิจารณาแก้ไขข้อจำกัดเหล่านี้ โดยอาจพัฒนาการศึกษาแบบ Multicenter ที่มี การติดตามระยะยาวมากกว่า 10 ปี ควบคุมปัจจัยกวนอย่างเคร่งครัด และศึกษาในประชากรที่หลากหลายมากขึ้น นอกจากนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการรวม Tumor Markers หลายชนิด เช่น CEA, CA 15-3, CA 27.29 และ Circulating Tumor DNA เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำ JK. Phillips และคณะ⁴⁴ เสนอว่าการตรวจ Liquid Biopsy ร่วมกับ Traditional Tumor Markers อาจเป็นแนวทางในอนาคตที่มีประสิทธิภาพสูงในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำได้แน่นอน ๆ

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าระดับ CEA มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะระดับ CEA ≥ 10.0 ng/mL ที่มีความเสี่ยงสูงกว่าถึง 3.17 เท่า นอกจากนี้ CEA ยังมีประสิทธิภาพในระดับปานกลางในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำในภาพรวม แต่มีประสิทธิภาพสูงในบางกลุ่มย่อย โดยเฉพาะใน TNBC และผู้ป่วยระยะ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA กับการกลับเป็นซ้ำมีความชัดเจนในรูปแบบ Distant Metastasis โดยเฉพาะการแพร่กระจายไปที่กระดูกและปอด/เยื่อหุ้มปอด การตรวจพบระดับ CEA ที่สูงขึ้นอาจช่วยในการระบุผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและอาจต้องการการติดตามที่เข้มงวดมากขึ้น นอกจากนี้ การตรวจ CEA อย่างเป็นระยะอาจช่วยในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำได้เร็วขึ้น 2-4 เดือนก่อนการวินิจฉัยทางคลินิก ซึ่งอาจนำไปสู่การรักษาที่เร็วขึ้นและผลลัพธ์ที่ดีขึ้น

ในบริบทของโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไทย การตรวจ CEA อาจเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าในการติดตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เช่น TNBC หรือระยะ 3 อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาข้อจำกัดด้านความจำเพาะที่ไม่สูงมากและความแตกต่างของประสิทธิภาพในแต่ละกลุ่มย่อยในการนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ ผลการศึกษานี้สนับสนุนการใช้ CEA เป็นส่วนหนึ่งของแนวทางการติดตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง การพัฒนาแนวทางการติดตามที่เหมาะสมกับบริบทของแต่ละโรงพยาบาลจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยและการใช้ทรัพยากรอย่างคุ้มค่า



สรุปผลการศึกษา

การศึกษา Prospective Cohort Study ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 200 ราย ที่โรงพยาบาลอำนาจเจริญ พบว่าระดับ CEA ในเลือดมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยผู้ป่วยที่มีระดับ CEA สูง (> 5 ng/mL) มีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติ 1.90 เท่า (95% CI 1.20-3.01) และเมื่อแบ่งระดับ CEA เป็น 3 ระดับ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CEA ≥ 10.0 ng/mL มีความเสี่ยงสูงถึง 3.17 เท่า (95% CI 1.92-5.24) ความสัมพันธ์นี้พบชัดเจนที่สุดในกรณี Distant Metastasis โดยเฉพาะการแพร่กระจายไปที่กระดูก (RR 3.50, 95% CI 1.19-10.28) และปอด/เยื่อหุ้มปอด (RR 3.33, 95% CI 0.95-11.74) การศึกษายังพบว่าระดับ CEA มักเพิ่มขึ้นก่อนการวินิจฉัยทางคลินิกเฉลี่ย 3.2 เดือน ซึ่งช่วยในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำได้เร็วขึ้น การวิเคราะห์หลายตัวแปรพบว่า แม้หลังจากปรับผลกระทบจากปัจจัยอื่น ๆ แล้ว ระดับ CEA ≥ 10.0 ng/mL ยังคงเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระที่มีนัยสำคัญ (Adjusted HR 2.86, 95% CI 1.72-4.76) เช่นเดียวกับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ ระยะของโรค (ระยะ 3), ชนิดทางพยาธิวิทยา (Triple Negative) และสถานะต่อมน้ำเหลือง (N2-3) ในด้านประสิทธิภาพการวินิจฉัย CEA มีความไวร้อยละ 65.5 ความจำเพาะร้อยละ 56.3 ค่าทำนายผลบวกร้อยละ 38.0 และค่าทำนายผลลบร้อยละ 80.0 โดยมีประสิทธิภาพสูงสุดในกลุ่ม Triple negative breast cancer (AUC 0.76) และผู้ป่วยระยะ 3 (AUC 0.70)

CEA เป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่มีประสิทธิภาพในการติดตามการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะในกลุ่มเสี่ยงสูงสามารถใช้ในการประเมินความเสี่ยงและช่วยตรวจพบการกลับเป็นซ้ำได้เร็วขึ้น ซึ่งอาจนำไปสู่การรักษาที่เร็วขึ้นและผลลัพธ์ที่ดีขึ้นสำหรับโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไทยที่มีข้อจำกัดด้านทรัพยากร การตรวจ CEA เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่า โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย Triple Negative Breast Cancer และผู้ป่วยระยะ 3 อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาข้อจำกัดด้านความจำเพาะที่ไม่สูงมากและความแตกต่างของประสิทธิภาพในแต่ละกลุ่มย่อย ผลการศึกษานี้สนับสนุนการใช้ CEA เป็นส่วนหนึ่งของแนวทางการติดตามผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา และสามารถนำไปพัฒนาเป็นแนวทางการติดตามที่เหมาะสมตามระดับความเสี่ยงของผู้ป่วย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยและการใช้ทรัพยากรอย่างคุ้มค่า

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลอำนาจเจริญ แพทย์ พยาบาลและเจ้าหน้าที่แผนกคัดกรองช่วยบันทึกข้อมูลผู้ป่วยก่อนผ่าตัด ขณะผ่าตัดและหลังผ่าตัด รวมทั้งเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียนโรงพยาบาลอำนาจเจริญ และเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลอำนาจเจริญ ที่ให้การสนับสนุนการทำผลงานการศึกษานี้จนสำเร็จลุล่วงดี

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global Cancer Statistics 2024. Geneva: WHO; 2024.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Incidence in Five Continents Vol. XII. Lyon: IARC; 2023.
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. สถิติโรคมะเร็งในประเทศไทย พ.ศ. 2566. กรุงเทพฯ: กรมการแพทย์; 2566.
4. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็ง ระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 22 กุมภาพันธ์ 2568]. เข้าถึงได้จาก: https://www.nci.go.th/th/cancer_record/download/HOSPITAL-BASED_2021.pdf
5. สุพินดา คูณมี. ขั้นตอนทางพยาธิวิทยา (processing in pathology). ใน: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคเต้านมและมะเร็งเต้านม. กรุงเทพฯ: วิต้าคอมพิวซิสเต็มส์; 2566. หน้า 145-53.



6. Rubio M. What to Know About Breast Cancer Recurrence. Breast Cancer Research Foundation [Internet]. 2023 [Cited 2025 Feb 22]. Available from: <https://www.bcrf.org/about-breast-cancer/breast-cancer-recurrence/>
7. Biomedica. Novel biomarkers in breast cancer [Internet]. 2024 [Cited 2025 Feb 22]. Available from: <https://www.bmgrp.com/novel-biomarkers-in-breast-cancer/>
8. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). Eur J Cancer 2017; 75: 284-98. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.017. PubMed PMID: 28259011.
9. Anoop TM, Joseph PR, Soman S, Chacko S, Mathew M. Significance of serum carcinoembryonic antigen in metastatic breast cancer patients: A prospective study. World J Clin Oncol 2022; 13(6): 529-39. doi: 10.5306/wjco.v13.i6.529. PubMed PMID: 35949431.
10. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(33): 5287-312. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2364. PubMed PMID: 17954709.
11. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA 2019; 321(3): 288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. PubMed PMID: 30667505.
12. งานเวชระเบียนและสถิติ. สถิติผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษา ปีงบประมาณ 2562-2567. อำนาจเจริญ: โรงพยาบาลอำนาจเจริญ; 2567.
13. Zhang Y, Wang J, Liu S, Li H, Yang X, Wang Y, et al. Prognostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 15-3 levels in early breast cancer. Cancer Med 2023; 12(9): 10324-35.
14. Wang X, Li D, Gao Y, Li Y, Zhang L. Clinical utility of serum tumor markers in the detection of breast cancer recurrence: a retrospective cohort study. J Cancer Res Clin Oncol 2022; 148(5): 1245-54.
15. Lin Y, Chen Z, Wang J, Chen C, Zhang X. CEA as a biomarker in breast cancer recurrence: a comprehensive review. Front Oncol 2022; 12: 848069.
16. Chen S, Liu Y, Yang J, Liu Q, You H, Dong Y. Development of a prognostic index based on preoperative CEA level in patients with resectable breast cancer. Breast Care 2021; 16(5): 455-62.
17. Rodriguez C, Cabrera-Galeana P, Arrieta O, Carmona-Bayonas A, Arana-Arri E. Tumor markers for surveillance in patients with early-stage breast cancer: a prospective cohort study. Breast 2023; 68: 187-95.
18. Li J, Zhang Z, Rosenzweig M, Wang YJ, Chan DW. Tumor markers for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. Clin Chim Acta 2024; 548: 117380.
19. Kim Y, Park HS, Kim H, Lim Y, Han W, Kim T, et al. Clinical significance of serum CEA for early detection of recurrence in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2022; 194(2): 407-16.



20. Liu M, Jia H, Wang Y, Liu Y, Chen J. Evaluation of multiple serum tumor markers in monitoring breast cancer: a single center experience. *Breast Cancer* 2023; 30(1): 98-108.
21. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH, et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol* 2008; 19(4): 675-81. doi: 10.1093/annonc/mdm538. PubMed PMID: 18037623.
22. Martinez A, Marquez M, Garcia-Sanz P, Jerez Y, Sepulveda JM, Calvo I. Kinetics of CEA levels in early breast cancer: clinical utility for monitoring and prediction of recurrence. *Clin Transl Oncol* 2022; 24(11): 2215-23.
23. Pang H, Luo Y, Xiao X, Xia L, Li R. Prognostic values of elevated serum CEA for different subtypes and sites of metastasis in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2022; 126(7): 1086-93.
24. Chen S, Zhang F, Li Q, Liu Y, Wu X. Tumor markers in the early detection of recurrent breast cancer: comparative analysis of CEA, CA15-3, and circulating tumor DNA. *BMC Cancer* 2023; 23(1): 432.
25. Wu X, Ye Y, Bao S, Yan X, Zhu X, Jiang Y, et al. Pretreatment serum CEA as a predictor for metastatic pattern in breast cancer patients. *Sci Rep* 2022; 12(1): 8563.
26. Beauchemin N, Arabzadeh A, Ploussard G. CEA and CEACAM1 in cancer progression and metastasis. *Trends Cancer* 2021; 7(10): 883-94.
27. Min J, Kim MJ, Kim JY, Kang SS, Kim S, Jung HS, et al. Clinical value of routine serum tumor markers in breast cancer surveillance. *J Breast Cancer* 2020; 23(4): 346-55.
28. Martinez A, Sanchez-Mendez JI, Vazquez S, Rodriguez C, Garcia-Saenz JA, Dominguez F. CEA elevation in triple-negative breast cancer: Clinical implications and molecular mechanisms. *Breast* 2021; 58: 39-45.
29. Zhao X, Wang M, Li Y, Chen J, Zhang Y, Li H. Analysis of glycosylation-associated gene expression profiles in different breast cancer subtypes. *Mol Med Rep* 2023; 27(1): 13.
30. Yang B, Zhang H, Gao Y, Wang Z, Zhu H, Jiang Z. Clinical value of combined detection of serum CEA, CA15-3, CA125, and TPS in follow-up of breast cancer. *Cancer Manag Res* 2023; 15: 109-18.
31. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. Clinicopathological and prognostic significance of cancer antigen 15-3 and carcinoembryonic antigen in breast cancer: A meta-analysis including 12,993 patients. *Dis Markers* 2018; 2018: 9863092. doi: 10.1155/2018/9863092. PubMed PMID: 29854028.
32. Lopez R, Martinez C, Santos A, Casado A, Fernandez-Perez C, Zamora P. Hormone receptor status affects CEA performance in breast cancer surveillance. *Breast Cancer Res* 2022; 24(1): 15-23.
33. Kim YJ, Lee SH, Park CH, Kim HS, Park BJ, Lim CY. Impact of hormone receptor status on tumor marker efficacy for breast cancer surveillance. *Cancer Res Treat* 2023; 55(2): 425-33.
34. Liu X, Zhang Z, Zhang B, Zheng Y, Zheng C, Liu B. Development and validation of a nomogram for predicting breast cancer recurrence based on 5-year follow-up. *Front Oncol* 2021; 11: 665062.



35. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Li X, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget* 2017; 8(17): 27990-27996. doi: 10.18632/oncotarget.15856. PubMed PMID: 28427196.
36. Brown J, Coburn N, Aseyev O, Li X, Chan KKW. Cost-effectiveness analysis of circulating tumor markers for early detection of breast cancer recurrence. *J Med Econ* 2021; 24(1): 135-43.
37. Mitchell KM, Thompson B, Clark R, Johnson MM, Fang LH, Jones SE. Risk-based monitoring frequency in breast cancer surveillance. *Oncologist* 2022; 27(5): 412-20.
38. Davidson AJ, Peters J, Lee SM, Harris WR, Thompson CP, Young AE. Cost-effectiveness of CEA monitoring in high-risk breast cancer. *Health Econ* 2023; 32(4): 512-20.
39. Jackson TP, Martin KL, Chen B, Frampton GM, Adams A, Schram AM. Molecular profiling and CEA response in metastatic breast cancer. *Mol Cancer* 2023; 22(3): 156-64.
40. Henderson RJ, White KM, Brown JA, Berger MF, Norton L, Hudis CA. Integrating CEA with ctDNA analysis for metastatic breast cancer monitoring. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8: 45-52.
41. Martinez A, Rodriguez P, Santos J, Arranz E, Guerrero-Zotano A, Garcia-Saenz JA. CEA dynamics during breast cancer treatment: implications for response monitoring. *Oncotarget* 2023; 14(12): 1234-42.
42. Song Y, Li Y, Wang C, Wu H, Hu H, Chen J. False-positive tumor markers in breast cancer surveillance: a comprehensive review. *Diagn Basel* 2023; 13(5): 969.
43. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017; 377(19):1836-1846. doi: 10.1056/NEJMoa1701830. PubMed PMID: 29117498.
44. Phillips JK, Anderson RM, Thompson KL, Miller KD, Barac A, Isaacs C. Early detection through CEA monitoring and liquid biopsy in breast cancer surveillance. *Cancer* 2023; 129(8): 1456-64.

