

บทที่ 4

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปทางคลินิก

การเก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไปทางคลินิกจากการศึกษาเนื้องอกมาสต์เซลล์ในสุนัขจำนวน 23 ตัวอย่าง ได้แก่ ข้อมูลด้านประวัติ พันธุ์ อายุ และการตรวจร่างกายทางกายภาพ ทำให้ทราบถึงตำแหน่งก้อนเนื้องอก รูปร่าง ขนาด การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงและการกระจายไปยังกระแสเลือด และการประเมินระยะทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 2

ในด้านข้อมูลทางด้านอายุและพันธุ์พบว่า สามารถพบเนื้องอกมาสต์เซลล์ได้ในสัตว์ที่มีอายุตั้งแต่ 2-13 ปี โดยมีค่าอายุเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 9.8 ± 2.6 ปี ค่ามัธยฐาน (median) และค่าฐานนิยม (mode) 10 ปี พบอุบัติการณ์ได้ในสุนัขพันธุ์ผสมร้อยละ 91.3 (21/23) และสุนัขพันธุ์บ็อกเซอร์ร้อยละ 8.7 (2/23)

สำหรับตำแหน่งของก้อนเนื้องอกบนตัวสุนัข (ภาพที่ 6) พบได้ทั้งแบบก้อนเดี่ยว (solitary) อยู่บนส่วนต่าง ๆ ของร่างกายในอัตราร้อยละ 52.2 (12/23) และแบบแพร่กระจาย (multiple) ร้อยละ 47.8 (11/23) โดยตำแหน่งที่พบสามารถเรียงลำดับจากมากไปน้อย ได้แก่ บริเวณลำตัว ร้อยละ 56.5 (13/23) บริเวณขาหนีบ ร้อยละ 34.8 (8/23) บริเวณขา ร้อยละ 34.8 (8/23) บริเวณหัวและคอ ร้อยละ 17.4 (4/23) การแพร่กระจายของมาสต์เซลล์ไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง พบสูงถึงร้อยละ 82.6 (19/23) และการแพร่ไปยังกระแสเลือด (mastocytosis) ร้อยละ 43.5 (10/23) ซึ่งสุนัขที่พบว่ามี การแพร่ของมาสต์เซลล์ไปยังกระแสเลือดทุกตัวจะพบการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงร่วมด้วย

การประเมินระดับเนื้องอกทางคลินิก สามารถจำแนกได้เป็นเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ระดับ I-IV และในแต่ละระดับยังสามารถแบ่งย่อยได้เป็น a และ b การศึกษาครั้งนี้พบว่ามิตั้งแต่ระดับ II-IV โดยที่พบระดับ IIa ร้อยละ 13 (3/23) ระดับ IIb ร้อยละ 8.7 (2/23) ระดับ IIIa ร้อยละ 26 (6/23) ระดับ IIIb ร้อยละ 8.7 (2/23) ระดับ IVa ร้อยละ 26 (6/23) และระดับ IVb ร้อยละ 17.4 (4/23)

ลักษณะทางมพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกมาสต์เซลล์ ก่อนการรักษาพบว่าก้อนเนื้องอกมีรูปร่างเป็นก้อนนูนขึ้นจากผิวหนัง มีลักษณะค่อนข้างแน่น ในบางรายอาจพบแผลหลุมที่บริเวณผิวหนัง หรือมีการอักเสบและติดเชื้อร่วมด้วย ภายหลังการรักษาพบว่า เนื้องอกมีขนาดเล็กลงมากกว่าร้อยละ

ละ 50 (partial response) คิดเป็นร้อยละ 78.2 (18/23) และ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดหรือลดลง น้อยกว่าร้อยละ 25 (stable disease) คิดเป็นร้อยละ 21.8 (5/23) ก้อนเนื้ออกมีลักษณะความแน่น ลดลง ในบางรายที่มีการชันสูตรซาก พบการเกิดแผลหลุมที่บริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วน ต้นร่วมด้วย (ภาพที่ 7)

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาก่อนการรักษา

ผลการประเมินระดับทางจุลพยาธิวิทยาตามหลักเกณฑ์ของ Patnaik's system (Patnaik et al., 1984) จากเนื้ออกมาสต์เซลล์ก่อนการรักษาจำนวน 23 ตัวอย่าง (ตารางที่ 3) พบว่า ทั้งหมดอยู่ในระดับเกรด II โดยมีรายละเอียดทางจุลพยาธิวิทยา ดังนี้ พบการกระจายตัวของเซลล์เนื้ออกในชั้นผิวหนังส่วนบน (upper dermis) คิดเป็นร้อยละ 17.4 (4/23) และที่ชั้นผิวหนัง (subcutis) คิดเป็นร้อยละ 82.6 (19/23) ส่วนรูปแบบการเรียงตัวของเซลล์เนื้ออก แบ่งเป็น 5 แบบ คือ รูปแบบ nests พบร้อยละ 13 (3/23) รูปแบบ diffusely scattered พบร้อยละ 17.4 (4/23) รูปแบบ cord พบร้อยละ 13 (3/23) และรูปแบบ sheets พบร้อยละ 4.4 (1/23) และในบางตัวอย่างมีการเรียงตัวหลายแบบ (mixed) พบร้อยละ 17.4 (4/23)

เมื่อพิจารณารายละเอียดด้านขนาดและรูปร่างของเซลล์เนื้ออกพบว่า กลุ่มที่เซลล์มีขนาดใกล้เคียงกัน (uniform) พบร้อยละ 47.8 (11/23) กลุ่มที่เซลล์มีขนาดแตกต่างกัน (anisocytosis) พบร้อยละ 47.8 (11/23) และในรายที่เซลล์มีขนาดแตกต่างกันร่วมกับการพบ giant cell (anisocytosis + giant cells) พบร้อยละ 4.4 (1/23) ส่วนรูปร่างเซลล์นั้นสามารถแบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ แบบกลมถึงรี (round to oval) พบร้อยละ 65.2 (15/23) และรูปร่างหลายแบบ (pleomorphic) พบร้อยละ 34.8 (8/23)

ในด้านปริมาณของไซโตพลาสซึมและลักษณะของแกรนูลที่อยู่ภายในไซโตพลาสซึม พบว่า กลุ่มของเซลล์เนื้ออกที่มีปริมาณไซโตพลาสซึมมาก (abundant) มีจำนวนร้อยละ 60.8 (14/23) และกลุ่มที่มีปริมาณไซโตพลาสซึมน้อย (scant) มีจำนวนร้อยละ 39.2 (9/23) พบกลุ่มที่มีแกรนูลลักษณะคล้ายฝุ่นผง (dust-like granules) ร้อยละ 39.2 (9/23) แกรนูลที่มีขนาดเล็ก (fine granules) ร้อยละ 34.8 (8/23) แกรนูลที่มีขนาดใหญ่ (large granules) ร้อยละ 13 (3/23) และไม่พบแกรนูล (no granules) ร้อยละ 13 (3/23)

ในด้านขนาดและลักษณะของนิวเคลียสและจำนวนของนิวคลีโอลัสในนิวเคลียสของเซลล์เนื้ออกพบว่า นิวเคลียสที่มีรูปร่างกลมถึงรี (round to oval), ขนาดใกล้เคียงกัน (uniform) และขนาดแตกต่างกัน (anisokaryosis) มีจำนวนร้อยละ 82.6 (19/23), 26 (6/23) และ 73.9 (17/23) ตามลำดับ พบนิวเคลียสที่มีลักษณะ vesicular, homogeneous dark basophilic, coarse chromatin และ clumped chromatin ได้ร้อยละ 43.4 (10/23), 39.1 (9/23), 17.4 (4/23) และ 8.6 (2/23)

ตามลำดับ จำนวนนิวเคลียสที่พบจำแนกออกเป็นกลุ่มที่มีจำนวน 1, มากกว่า 1 และไม่พบ เป็น ร้อยละ 43.4 (10/23), 13 (3/23) และ 43.4 (10/23) ตามลำดับ

ส่วนรายละเอียดอื่นๆ ที่สามารถพบได้ในเนื้องอก เช่น การเพิ่มจำนวนของหลอดเลือด (vascular number) พบได้ร้อยละ 56.5 (13/23) ปริมาณของ stroma ซึ่งอาจจำแนกเป็นกลุ่มที่พบได้ ในระดับสูงหรือเป็นจำนวนมาก (abundant), ในระดับปานกลาง (moderate) และ stroma ระดับต่ำ (fine) สามารถพบได้ในระดับร้อยละ 43.4 (10/23), 34.8 (8/23) และ 21.7 (5/23) ตามลำดับ นอกจากนี้ การศึกษาการแทรกของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล ในตัวอย่างเนื้องอก สามารถแบ่งออกได้เป็นกลุ่มที่ไม่พบการแทรกร้อยละ 13 (3/23) พบ <50 เซลล์/HPF ร้อยละ 60.8 (14/23) และพบ >50 เซลล์/HPF ร้อยละ 26 (6/23) โดยมีค่าเฉลี่ย mitotic index เป็น 1.6 เซลล์/HPF

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาหลังการรักษา

การประเมินลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกภายหลังการรักษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงในระดับจุลพยาธิวิทยาแต่อย่างใด ตัวอย่างเนื้องอกทุกกลุ่มยังอยู่ในระดับเกรด II โดยมีรายละเอียด ดังนี้ การกระจายตัวของเซลล์เนื้องอกในชั้นผิวหนังส่วนบนและชั้นใต้ผิวหนัง ในจำนวนที่ใกล้เคียงกันกับเนื้อเยื่อก่อนการรักษา คือ ร้อยละ 81.8 (9/11) และ 18.2 (2/11) ตามลำดับ ส่วนรูปแบบการเรียงตัวมีการเปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาพบว่า มีการเรียงตัวแบบ nests จำนวนร้อยละ 45.4 (5/11) แบบ cord จำนวนร้อยละ 18.2 (2/11) แบบ diffusely scattered จำนวนร้อยละ 9.1 (1/11) และการเรียงตัวมากกว่า 1 ชนิด (mixed) จำนวนร้อยละ 23.3 (3/11) แต่ไม่พบการเรียงตัวแบบ sheets

ส่วนรายละเอียดด้านขนาดและรูปร่างของเซลล์เนื้องอก พบว่าเซลล์ที่มีขนาดแตกต่างกัน (anisocytosis) มีจำนวนมากขึ้น คือพบร้อยละ 54.5 (6/11) เซลล์ที่มีขนาดใกล้เคียงกัน (uniform) มีจำนวนลดลงเป็นร้อยละ 36.3 (4/11) ส่วนเซลล์ที่มีขนาดแตกต่างกันรวมกับการพบ giant cell (anisocytosis + giant cells) ยังคงมีจำนวน 1 รายเท่าเดิม ในด้านรูปร่างของเซลล์นั้นพบว่า เซลล์ที่มีรูปร่างแบบกลมถึงรี (round to oval) และรูปร่างหลายแบบ (pleomorphic) มีจำนวนร้อยละ 72.7 (8/11) และ 27.3 (3/11) ตามลำดับ

กลุ่มที่มีปริมาณไซโตพลาสมน้อย (scant) มีจำนวนร้อยละ 63.6 (7/11) และปริมาณไซโตพลาสมนมาก (abundant) มีจำนวนร้อยละ 36.3 (4/11) ส่วนแกรนูลที่มีลักษณะคล้ายฝุ่นผง (dust-like granules) และแกรนูลที่มีขนาดเล็ก (fine granules) พบในจำนวนเท่ากัน คือ ร้อยละ 36.3 (4/11) แกรนูลที่มีขนาดใหญ่ (large granules) พบได้ร้อยละ 18.2 (2/11) และไม่พบแกรนูล (no granules) พบได้ร้อยละ 9.1 (1/11) (ภาพที่ 8)

ผลการศึกษาภายหลังการรักษาทำให้พบนิวเคลียสที่มีขนาดใกล้เคียงกัน (uniform) ได้ร้อยละ 45.4 (5/11) และที่มีขนาดแตกต่างกัน (anisokaryosis) ร้อยละ 54.5 (6/11) ส่วนนิวเคลียสที่มี

รูปร่างกลมถึงรี (round to oval) พบได้ร้อยละ 82.6 (19/23) ซึ่งไม่มีการเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด ลักษณะของนิวเคลียสชนิด vesicular, homogeneous dark basophilic, clumped chromatin และ coarse chromatin สามารถพบได้ร้อยละ 9.1 (1/11), 45.4 (4/11), 27.3 (3/11) และ 18.2 (2/11) ตามลำดับ ส่วนนิวเคลียสที่พบว่ามี 1 นิวเคลียสและไม่พบนิวเคลียสที่มีจำนวนมากขึ้น เป็นร้อยละ 45.4 (5/11) และ 54.5 (6/11) ตามลำดับ แต่ไม่พบรายที่มีมากกว่า 1 นิวเคลียส

ส่วนรายละเอียดอื่นๆที่พบในเนื้อเยื่อคือ การเพิ่มจำนวนของหลอดเลือด (vascular number) มีจำนวนลดลงเป็นร้อยละ 18.2 (2/11) ปริมาณของ stroma มีจำนวนมากขึ้นเช่นกันโดยกลุ่มที่มีจำนวนมาก (abundant), ระดับปานกลาง (moderate) และระดับต่ำ (fine) สามารถพบได้ ร้อยละ 45.4 (5/11), 36.3 (4/11) และ 18.2 (2/11) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า การแทรกของ เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล ในระดับ <50 เซลล์/HPF มีจำนวนร้อยละ 63.6 (7/11) และไม่พบเซลล์อีโอซิโนฟิล จำนวนร้อยละ 36.3 (4/11) และค่าเฉลี่ย mitotic index มีค่าลดลงเป็น 1.1 เซลล์/HPF

การประเมินผลการรักษาทางคลินิก

สามารถจำแนกการประเมินผลการรักษาทางคลินิกได้เป็น กลุ่มที่มีการตอบสนองต่อการรักษาเล็กน้อย (partial response) คิดเป็นร้อยละ 78.2 (18/23) และระดับคงตัว (stable disease) คิดเป็นร้อยละ 21.8 (5/23) ส่วนค่าเฉลี่ยของ survival time คือ 117 วัน ค่ามัธยฐาน คือ 101 วัน ค่ามัธยฐานของ remission duration time คือ 78 วัน ค่ามัธยฐานของ time to progression คือ 18 วัน (ตารางที่ 4 และ 9)

ผลทางพยาธิคลินิก

จากการตรวจค่าโลหิตวิทยาและค่าชีวเคมีของสุนัข จำนวน 23 ตัว โดยแสดงป็นค่าเฉลี่ย± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานก่อนการรักษา ระหว่างการรักษาสัปดาห์ที่ 1-4 ระหว่างการรักษาสัปดาห์ที่ 5-8 และระหว่างการรักษาสัปดาห์ที่ 9-12 (ตารางที่ 5 และ ภาพที่ 11) พบว่าค่าเม็ดเลือดแดงเฉลี่ยมีแนวโน้มลดลง ดังนี้ 5.38 ± 0.85 , 5.10 ± 1.19 , 4.38 ± 1.29 และ 4.67 ± 0.96 ($\times 10^6/\mu\text{l}$) ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยเม็ดเลือดแดงอัดแน่นมีแนวโน้มลดลงเช่นกัน คือ 39.18 ± 6.32 , 38.32 ± 8.68 , 4.38 ± 1.29 และ 4.67 ± 0.96 (%) ตามลำดับ ซึ่งค่าทั้งสองนั้นบ่งชี้ถึงภาวะเลือดจาง (anemia) ส่วนค่าเฉลี่ยเม็ดเลือดขาว มีดังนี้ คือ 15.39 ± 9.01 , 16.58 ± 9.08 , 13.35 ± 10.25 และ 14.4 ± 7.35 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือด คือ 210.63 ± 92.9 , 250.5 ± 112.75 , 354.75 ± 179.51 และ 255.5 ± 89.8 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) ตามลำดับ

ผลการตรวจทางด้านชีวเคมีพบว่าค่าเฉลี่ยเอนไซม์ระดับ ALT เป็น 0.73 ± 0.91 , 2.62 ± 2.07 , 2.96 ± 2.49 และ 1.76 ± 1.77 ($\times 100$ U/L) ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยเอนไซม์ระดับ ALP เป็น 4.45 ± 8.23 , 16.21 ± 19.40 , 18.44 ± 21.33 และ 14.83 ± 14.26 ($\times 100$ U/L) ตามลำดับ ซึ่งค่าทั้งสองมีแนวโน้มสูงขึ้น

โดยเฉพาะค่าเอนไซม์ตับ ALP และทั้งสองค่านี้บ่งชี้ถึงความเสียหายของเซลล์ตับและท่อน้ำดี ส่วนค่าเฉลี่ย BUN คือ 18.04 ± 7.27 , 26.52 ± 18.03 , 25.44 ± 20.9 และ 217.08 ± 10.2 (mg%) ตามลำดับ และค่าเฉลี่ย creatinine คือ 1.08 ± 0.36 , 1.09 ± 0.44 , 1.21 ± 0.78 และ 1.03 ± 0.43 (mg%) ตามลำดับ (ตารางที่ 6)

ค่าดัชนีออกซายา

ค่าดัชนี AgNORs

AgNORs จะติดสีของ silver nitrate ทำให้เห็นจุดสีน้ำตาลดำภายในนิวเคลียส โดยอาจพบการกระจายตัวในลักษณะเป็นจุดเล็กๆ เป็นกลุ่ม หรืออาจพบเป็นจุดเดี่ยว (ภาพที่ 9) ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของดัชนี AgNORs (dots/cell) ก่อนการรักษา คือ 1.83 ± 0.40 และหลังการรักษา คือ 1.59 ± 0.3 ซึ่งพบว่าค่าดัชนี AgNORs หลังการรักษามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (ตารางที่ 6 และ 9 และภาพที่ 12)

ค่าดัชนี PCNA

เซลล์เนื้องอกมาสต์เซลล์ที่ให้ผลบวกต่อ PCNA จะพบการติดสีน้ำตาลส้มภายในนิวเคลียส (ภาพที่ 9) มีค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของดัชนี PCNA (%) ก่อนการรักษา คือ 18.67 ± 9.25 และหลังการรักษาคือ 12.4 ± 7.15 ซึ่งพบว่าค่าดัชนี PCNA หลังการรักษามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (ตารางที่ 6 และ 9 และภาพที่ 12)

ค่าดัชนี Ki-67

เซลล์เนื้องอกมาสต์เซลล์ที่ให้ผลบวกต่อ Ki-67 จะพบการติดสีน้ำตาลส้มภายในนิวเคลียส (ภาพที่ 9) มีค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของดัชนี Ki-67 (%) ก่อนการรักษา คือ 6.86 ± 7.23 และหลังการรักษาคือ 1.9 ± 1.35 ซึ่งพบว่าค่าดัชนี Ki-67 หลังการรักษามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (ตารางที่ 6 และ 9 และภาพที่ 12)

การแสดงออกของโปรตีนต่อต้านยา

โปรตีน PGP

เซลล์เนื้องอกมาสต์เซลล์ที่ให้ผลบวกต่อ PGP จะพบการติดสีน้ำตาลส้มภายในไซโตพลาสซึม (ภาพที่ 10) มีค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของโปรตีนต่อต้านยา PGP (%) ก่อนการรักษา คือ 8.55 ± 6.4 และหลังการรักษาคือ 9.4 ± 5.6 ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และทำการให้คะแนนโดยแบ่งเป็น 4 ระดับ คือ ระดับ 0-3 ซึ่งระดับ 2 และ 3 ถือว่าให้ผลบวกต่อการแสดงออกของโปรตีนต่อต้านยา PGP โดยพบสุนัขที่ให้ผลบวกต่อการแสดงออกของโปรตีนต่อต้านยา PGP และไม่มีการเปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาเป็นร้อยละ 39.1(9/23) (ตารางที่ 7 และ 8 และภาพที่ 13 และ 14)

โปรตีน MRP

เซลล์เนื้องอกมาสต์เซลล์ที่ให้ผลบวกต่อ MRP จะพบการติดสีน้ำตาลส้มภายในไซโตพลาสซึม (ภาพที่ 10) มีค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของโปรตีนต่อต้านยา MRP (%) ก่อนการรักษา คือ 16.66 ± 20.84 และหลังการรักษาคือ 17.45 ± 22.96 ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และทำการให้คะแนนโดยแบ่งเป็น 4 ระดับ (0-3) ซึ่งระดับ 2 และ 3 ถือว่าให้ผลบวกต่อการแสดงออกของโปรตีนต่อต้านยา MRP ทั้งนี้พบว่าสุนัขที่ให้ผลบวกต่อการแสดงออกของโปรตีนต่อต้านยา MRP แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษามีจำนวนร้อยละ 43.4 (10/23) (ตารางที่ 7 และ 8 และภาพที่ 13 และ 14)

ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆทางคลินิกต่อดัชนีออกขยายและโปรตีนต่อต้านยา

ความสัมพันธ์ของตำแหน่งของเนื้องอกต่อดัชนีออกขยายและโปรตีนต่อต้านยา

ค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 และค่าเฉลี่ยโปรตีน PGP และ MRP ทั้งก่อนและหลังการรักษา ซึ่งแบ่งตามตำแหน่งของเนื้องอก ดังแสดงในตารางที่ 10 เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์พบว่าตำแหน่งก่อนเนื้องอกในแต่ละตำแหน่ง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการตรวจพบดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 โปรตีน PGP และโปรตีน MRP ทั้งก่อนรักษาและหลังรักษา ($p > 0.05$, $p_{\text{Ag-sitePr}} = 0.747$, $p_{\text{PC-sitePr}} = 0.644$, $p_{\text{Ki-sitePr}} = 0.161$, $p_{\text{PGP-sitePr}} = 0.641$, $p_{\text{MRP-sitePr}} = 0.698$, $p_{\text{Ag-sitePt}} = 0.656$, $p_{\text{PC-sitePt}} = 0.311$, $p_{\text{Ki-sitePt}} = 0.366$, $p_{\text{PGP-sitePt}} = 0.719$, $p_{\text{MRP-sitePt}} = 0.516$)

ความสัมพันธ์ของการตรวจการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองต่อดัชนีออกขยายและโปรตีนต่อต้านยา

ค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 และค่าเฉลี่ยโปรตีน PGP และ MRP ทั้งก่อนและหลังการรักษา ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ การพบและไม่พบการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ดังแสดงในตารางที่ 10 เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์พบเฉพาะในกลุ่มการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง เท่านั้นที่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs ก่อนการรักษา ($p_{\text{Ag-LNPr}} = 0.037$) ส่วนกลุ่มอื่นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการตรวจพบดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 โปรตีน PGP และโปรตีน MRP ทั้งก่อนรักษาและหลังรักษา ($p > 0.05$, $p_{\text{PC-LNPr}} = 0.751$, $p_{\text{Ki-LNPr}} = 0.230$, $p_{\text{PGP-LNPr}} = 0.526$, $p_{\text{MRP-LNPr}} = 0.550$, $p_{\text{Ag-LNPr}} = 0.754$, $p_{\text{PC-LNPr}} = 0.582$, $p_{\text{Ki-LNPr}} = 0.217$, $p_{\text{PGP-LNPr}} = 0.147$, $p_{\text{MRP-LNPr}} = 0.942$)

ความสัมพันธ์ของการแพร่กระจายไปยังกระแสเลือดต่อดัชนีเอกซายและโปรตีนต่อต้านยา

ค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 และค่าเฉลี่ยโปรตีน PGP และ MRP ทั้งก่อนและหลังการรักษา ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ การพบและไม่พบการแพร่กระจายไปยังกระแสเลือด ดังแสดงในตารางที่ 11 เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์พบว่า การพบหรือไม่พบการแพร่กระจายไปยังกระแสเลือด ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการตรวจพบดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 โปรตีน PGP และโปรตีน MRP ทั้งก่อนรักษาและหลังรักษา ($p > 0.05$, $p_{Ag-MasPr} = 0.565$, $p_{PC-MasPr} = 0.933$, $p_{Ki-MasPr} = 0.753$, $p_{PGP-MasPr} = 0.678$, $p_{MRP-MasPr} = 0.531$, $p_{Ag-MasPt} = 0.829$, $p_{PC-MasPt} = 0.075$, $p_{Ki-MasPt} = 0.171$, $p_{PGP-MasPt} = 0.294$, $p_{MRP-MasPt} = 0.557$)

ความสัมพันธ์ของการตรวจพบอาการทางคลินิกต่อดัชนีเอกซายและโปรตีนต่อต้านยา

ค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 และค่าเฉลี่ยโปรตีน PGP และ MRP ทั้งก่อนและหลังการรักษา ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ การพบและไม่พบอาการทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 11 เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์พบว่า การพบหรือไม่พบอาการทางคลินิก ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการตรวจพบดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 โปรตีน PGP และโปรตีน MRP ทั้งก่อนรักษาและหลังรักษา ($p > 0.05$, $p_{Ag-abPr} = 0.483$, $p_{PC-abPr} = 0.501$, $p_{Ki-abPr} = 0.866$, $p_{PGP-abPr} = 0.394$, $p_{MRP-abPr} = 0.422$, $p_{Ag-abPt} = 0.261$, $p_{PC-abPt} = 0.378$, $p_{Ki-abPt} = 0.489$, $p_{PGP-abPt} = 0.719$, $p_{MRP-abPt} = 0.050$)

ความสัมพันธ์ของระดับอาการทางคลินิกต่อดัชนีเอกซายและโปรตีนต่อต้านยา

ค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 และค่าเฉลี่ยโปรตีน PGP และ MRP ทั้งก่อนและหลังการรักษา ซึ่งแบ่งตามระดับอาการทางคลินิก ได้แก่ clinical stage II clinical stage III และ clinical stage IV ดังแสดงในตารางที่ 11 เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์พบว่าในแต่ละระดับอาการทางคลินิก ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการตรวจพบดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 โปรตีน PGP และโปรตีน MRP ทั้งก่อนรักษาและหลังรักษา ($p > 0.05$, $p_{Ag-stagePr} = 0.683$, $p_{PC-stagePr} = 0.546$, $p_{Ki-stagePr} = 0.073$, $p_{PGP-stagePr} = 0.526$, $p_{MRP-stagePr} = 0.642$, $p_{Ag-stagePt} = 0.829$, $p_{PC-stagePt} = 0.075$, $p_{Ki-stagePt} = 0.171$, $p_{PGP-stagePt} = 0.294$, $p_{MRP-stagePt} = 0.557$)

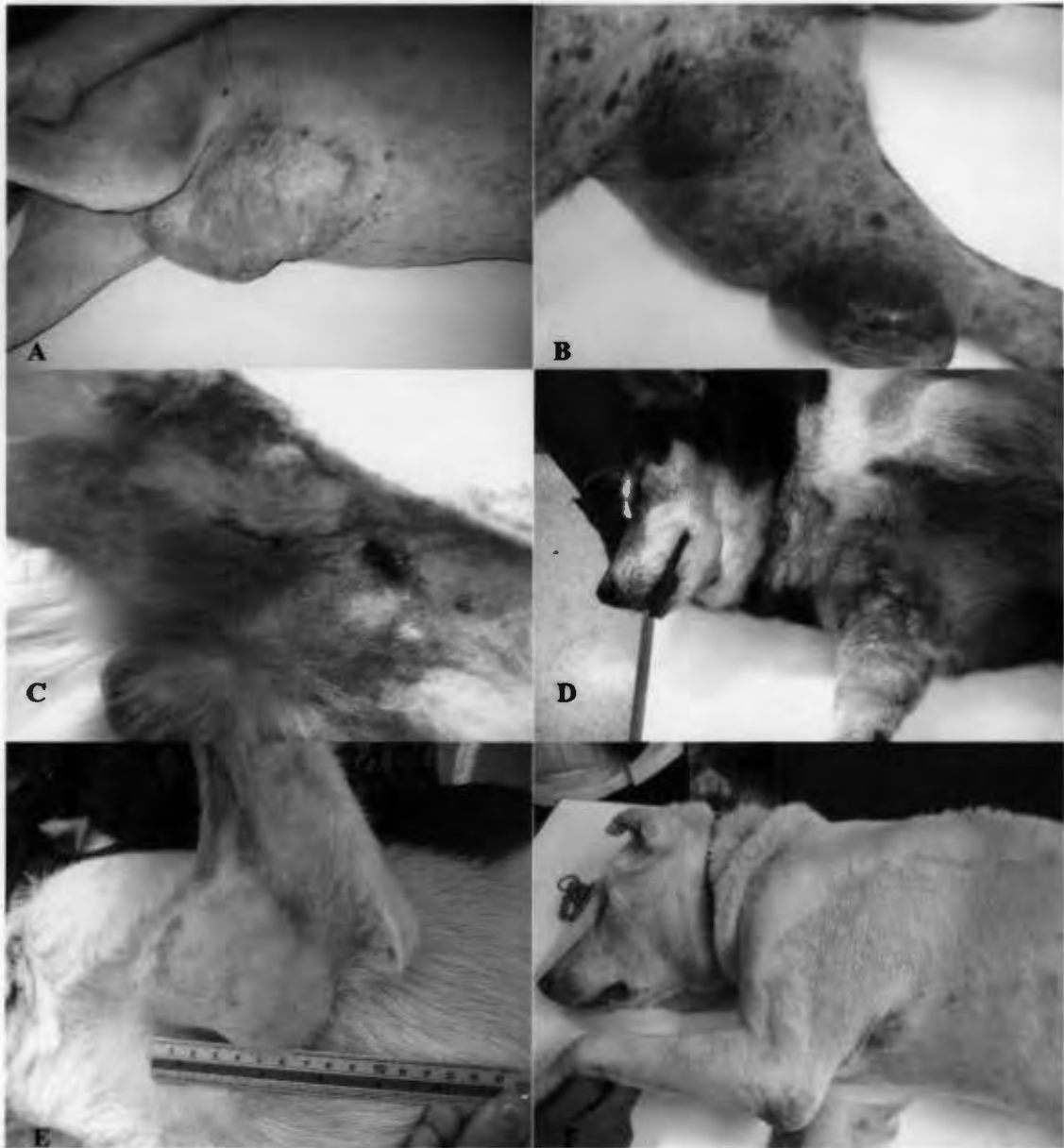
ความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อการรักษาต่อดัชนีเอกซายและโปรตีนต่อต้านยา

ค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 และค่าเฉลี่ยโปรตีน PGP และ MRP ทั้งก่อนและหลังการรักษา ซึ่งแบ่งตามระดับของการตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ PR และ SD ดังแสดงในตารางที่ 12 เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์พบว่าในแต่ละระดับของการตอบสนองต่อการ

รักษา ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการตรวจพบดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 โปรตีน PGP และโปรตีน MRP ทั้งก่อนรักษาและหลังรักษา ($p > 0.05$, $p_{Ag-resPr} = 0.141$, $p_{PC-resPr} = 0.587$, $p_{Ki-resPr} = 0.270$, $p_{PGP-resPr} = 0.436$, $p_{MRP-resPr} = 0.338$, $p_{Ag-resPt} = 0.133$, $p_{PC-resPt} = 0.573$, $p_{Ki-resPt} = 0.60$, $p_{PGP-resPt} = 0.141$, $p_{MRP-resPt} = 0.212$)

ความสัมพันธ์ของระยะเวลาการมีชีวิตต่อดัชนีอกขยายและโปรตีนต่อต้านยา

ค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 และค่าเฉลี่ยโปรตีน PGP และ MRP ทั้งก่อนและหลังการรักษา ซึ่งแบ่งตามระยะเวลาการมีชีวิต ได้แก่ น้อยกว่า 100 วัน (<100) ระหว่าง 100-200 วัน (100-200) และ มากกว่า 200 วัน (>200) ดังแสดงในตารางที่ 12 เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์พบว่าในแต่ละช่วงระยะเวลาการมีชีวิต ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการตรวจพบดัชนี AgNORs ดัชนี PCNA ดัชนี Ki-67 โปรตีน PGP และโปรตีน MRP ทั้งก่อนรักษาและหลังรักษา ($p > 0.05$, $p_{Ag-surPr} = 0.355$, $p_{PC-surPr} = 0.129$, $p_{Ki-surPr} = 0.455$, $p_{PGP-surPr} = 0.415$, $p_{MRP-surPr} = 0.312$, $p_{Ag-surPt} = 0.40$, $p_{PC-surPt} = 0.808$, $p_{Ki-surPt} = 0.237$, $p_{PGP-surPt} = 0.814$, $p_{MRP-surPt} = 0.822$)



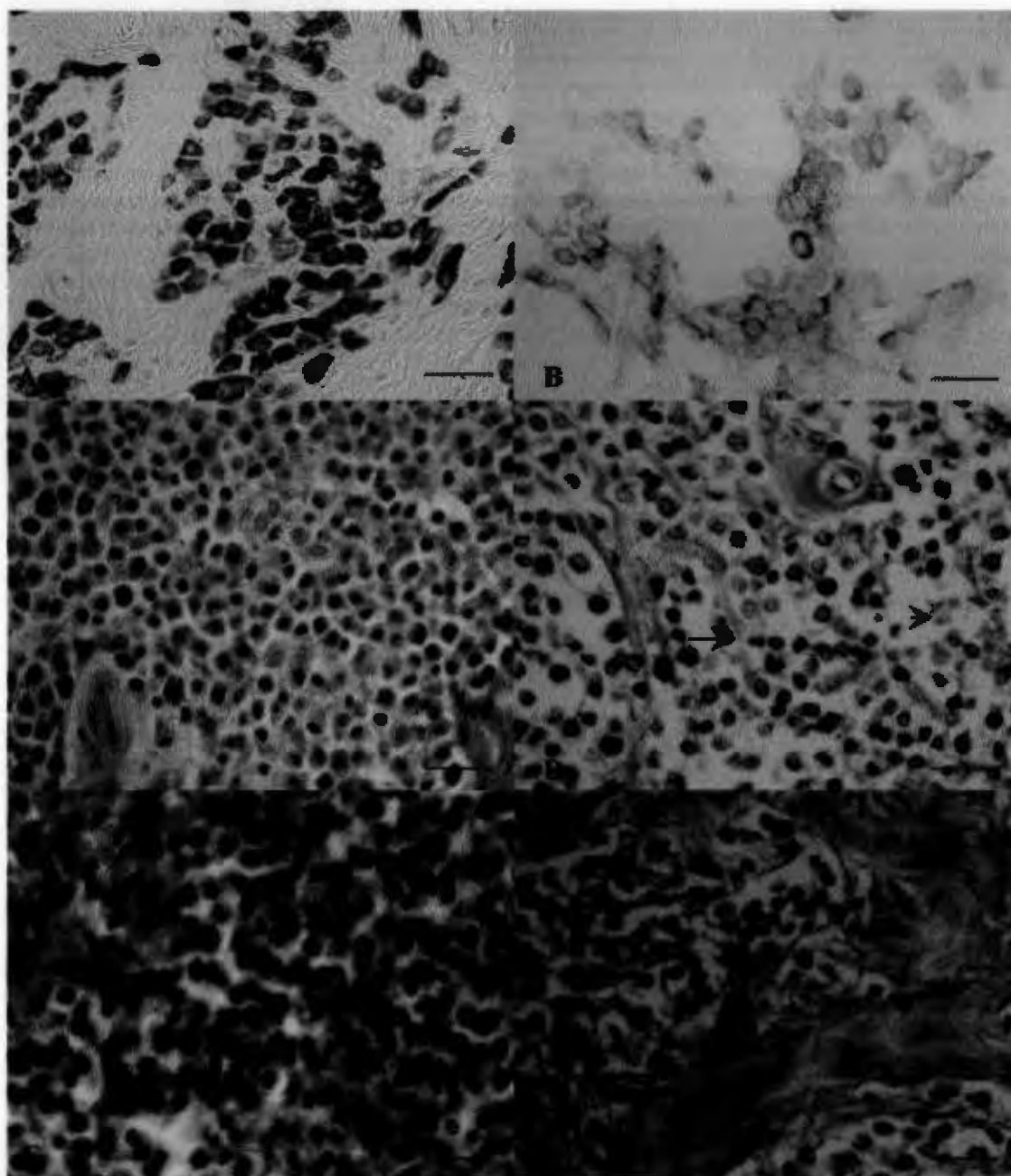
ภาพที่ 6 แสดงตำแหน่งก้อนเนื้ออกมาสต์เซลล์ของสุนัขป่วยที่เข้ารับการรักษา

- A แสดงตำแหน่งก้อนเนื้ออกมาสต์เซลล์ที่ขาหนีบ
- B แสดงตำแหน่งก้อนเนื้ออกมาสต์เซลล์ที่ขา
- C แสดงตำแหน่งก้อนเนื้ออกมาสต์เซลล์ที่ขาหนีบและขา ร่วมกับพบมีการอักเสบ
- D แสดงตำแหน่งก้อนเนื้ออกมาสต์เซลล์ที่ขา ร่วมกับพบมีการอักเสบ
- E แสดงตำแหน่งก้อนเนื้ออกมาสต์เซลล์ที่รักแร้
- F แสดงตำแหน่งก้อนเนื้ออกมาสต์เซลล์ที่บริเวณหน้าอก



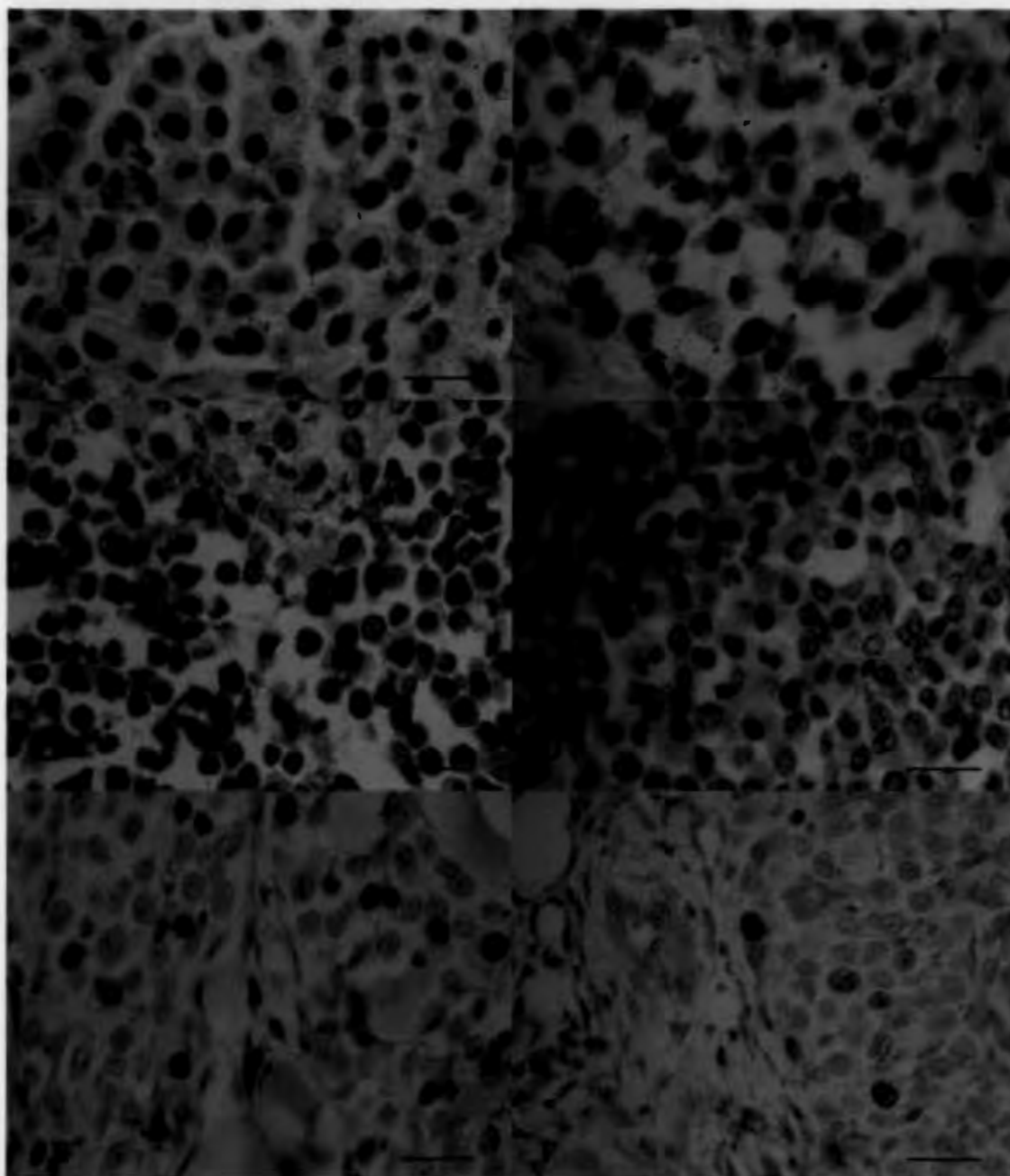
ภาพที่ 7 แสดงลักษณะทางพยาธิของเนื้องอกมาสต์เซลล์

- A แสดงก้อนเนื้องอกบริเวณสะโพกด้านซ้ายก่อนการรักษา
- B แสดงขนาดก้อนเนื้องอกที่ลดลงหลังการรักษา ซึ่งตอบสนองต่อการรักษาในระดับ partial response
- C, D การเกิดแผลหลุมร่วมกับการอักเสบ บวม ที่บริเวณผิวหนังที่มีเนื้องอก
- E, F การเกิดแผลหลุมในทางเดินอาหาร ได้แก่ กระเพาะอาหารและลำไส้ (ลูกศร)

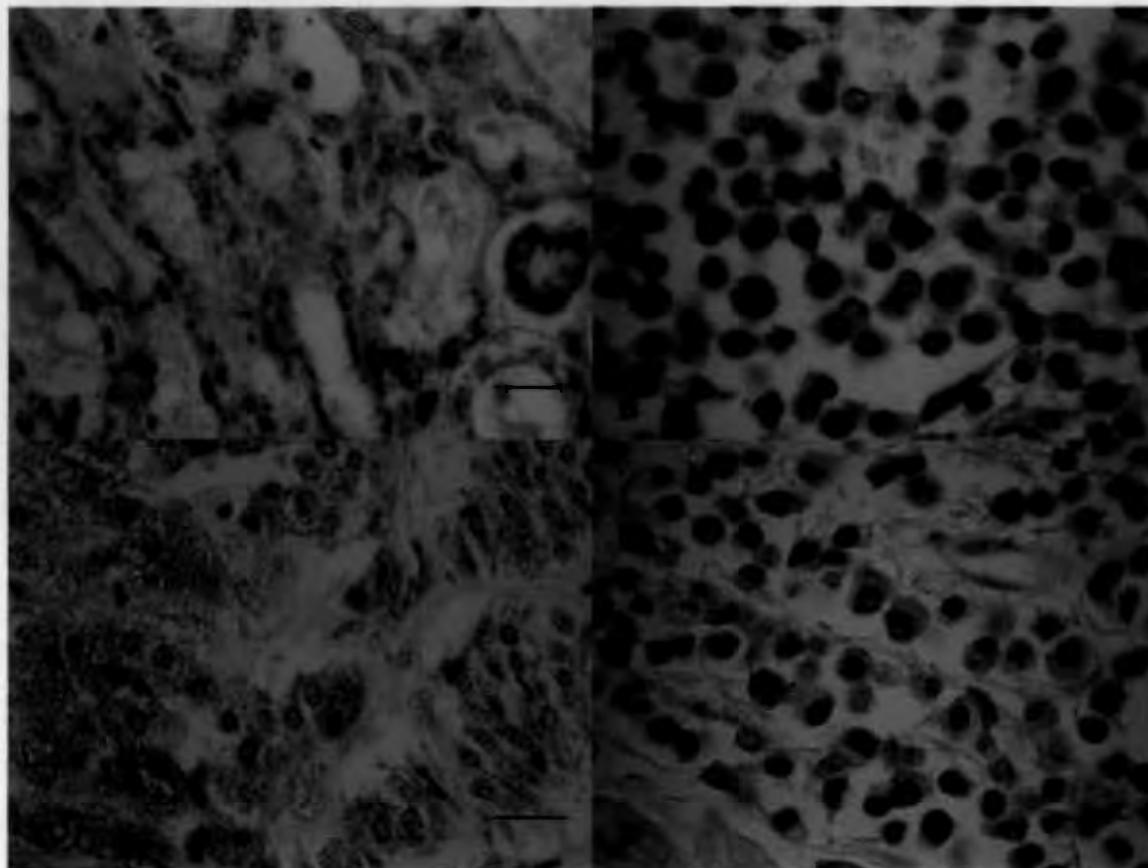


ภาพที่ 8 ภาพจุลพยาธิวิทยาของเนื้อกระดูกอ่อนเซลล์ ก่อนและหลังการรักษา (bar = 25 μ m)

- A แสดงมาสต์เซลล์ ก่อนการรักษาพบแกรนูลคิคลิม่วงเข้มภายในไซโตพลาสม, Toluidine blue
- B หลังการรักษาพบแกรนูลคิคลิม่วงเข้มภายในไซโตพลาสมมีปริมาณลดลง, Toluidine blue
- C ก่อนการรักษาพบมาสต์เซลล์เรียงตัวกันอย่างหนาแน่น เซลล์มีรูปร่างกลม พบแกรนูลภายในไซโตพลาสม, H&E
- D หลังการรักษาพบเซลล์เรียงตัวกันอย่างหลวมๆ มีปริมาณไซโตพลาสมน้อยลง และพบเซลล์เกิดการตายในลักษณะ apoptosis (ถูกศร) และ necrosis (หัวถูกศร), H&E
- E ก่อนการรักษาพบเซลล์เรียงตัวอย่างหนาแน่นและมี stroma แทรกภายในเนื้อเยื่อ, H&E
- F หลังการรักษาพบมี stroma เพิ่มขึ้น, H&E



ภาพที่ 9 แสดงการย้อมติดสีฮีสโตเคมีชนิด AgNORs และตีอิมมูนโนฮีสโตเคมี ชนิด PCNA และ Ki-67 (ABC; DAB) ก่อนรักษาและหลังรักษา, ย้อมทับด้วย Mayer's hematoxylin (bar = 25 μ m)
 A, B แสดงมาตรฐานเซลล์ที่ย้อมติดสีฮีสโตเคมีชนิด AgNORs เซลล์ให้ผลบวกจะติดสีน้ำตาลดำ ภายใต้นิวเคลียส, A: ก่อนการรักษา, B: หลังการรักษา
 C, D แสดงมาตรฐานเซลล์ที่ย้อมติดตีอิมมูนโนฮีสโตเคมี ชนิด PCNA เซลล์ให้ผลบวกจะติดสีน้ำตาลดำ ใต้วงวนนิวเคลียส, C: ก่อนการรักษา, D: หลังการรักษา
 E, F แสดงมาตรฐานเซลล์ที่ย้อมติดตีอิมมูนโนฮีสโตเคมี ชนิด Ki-67 เซลล์ให้ผลบวกจะติดสีน้ำตาลดำ ใต้วงวนนิวเคลียส, E: ก่อนการรักษา, F: หลังการรักษา



ภาพที่ 10 แสดงเซลล์ที่เชื่อมติดกับอิมมูโน โนฮิสโตเคมี ชนิด PGP และ MRP (ABC; DAB) และเชื่อมทับด้วยสี Mayer's hematoxylin (bar = 25 μ m)

- A เซลล์เยื่อรูปท่อไต (proximal renal tubular cell) ที่เชื่อมติดกับอิมมูโน โนฮิสโตเคมี ชนิด PGP เซลล์ให้ผลบวกจะติดสีน้ำตาลส้มภายในไซโตพลาสซึม (ตัวควบคุมบวก)
- B เนื่องจากมาตรฐานเซลล์ที่เชื่อมติดกับอิมมูโน โนฮิสโตเคมี ชนิด PGP เซลล์ให้ผลบวกจะติดสีน้ำตาลส้มภายในไซโตพลาสซึม
- C เซลล์ของเนื้อเยื่อต่อมหมวกไต (adrenal cortical cell) ที่เชื่อมติดกับอิมมูโน โนฮิสโตเคมี ชนิด MRP เซลล์ให้ผลบวกจะติดสีน้ำตาลส้มภายในไซโตพลาสซึม (ตัวควบคุมบวก)
- D เนื่องจากมาตรฐานเซลล์ที่เชื่อมติดกับอิมมูโน โนฮิสโตเคมี ชนิด MRP เซลล์ให้ผลบวกจะติดสีน้ำตาลส้มภายในไซโตพลาสซึม

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนตัวอย่าง อายุ พันธุ์ ตำแหน่งก้อนเนื้องอก การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง การแพร่ของมาสต์เซลล์ในกระแสเลือด ระดับเนื้องอกทางคลินิก ระดับเกรดทางจุลพยาธิวิทยา

หมายเลข สุนัขป่วย	อายุ (ปี)	พันธุ์	ตำแหน่งก้อน เนื้องอก	การแพร่กระจาย ไปยังต่อม น้ำเหลือง	การแพร่ของมาสต์ เซลล์ในกระแสเลือด (mastocytosis)	ระดับเนื้องอก ทางคลินิก (clinical stage)	เกรด (histopathological grade)
1	6	M	T,E	+	-	III b	II
2	10	M	HN,E	-	-	III a	II
3	10	B	E,T	+	-	III a	II
4	8	B	E	+	+	IV a	II
5	8	M	T,HN	+	+	IV a	II
6	12	M	I,T	+	+	IV b	II
7	2	M	T,HN	+	-	III a	II
8	12	M	I	-	-	III a	II
9	10	M	T	+	+	IV b	II
10	6	M	I,E	+	+	IV b	II
11	11	M	T	+	+	IV b	II
12	10	M	E,I	+	-	III b	II
13	12	M	HN	+	-	II a	II
14	13	M	T	+	-	II a	II
15	7	M	I	+	-	II a	II
16	13	M	T	-	-	II b	II
17	12	M	I,E	+	+	IV a	II
18	10	M	E,I	+	-	III a	II
19	10	M	T	-	-	III a	II
20	12	M	I	+	-	II b	II
21	11	M	T	+	+	IV a	II
22	10	M	T	+	+	IV a	II
23	10	M	T	+	+	IV a	II
Mean±SD	9.8±2.6			82.6%	43.5%		

หมายเหตุ

M: พันธุ์ผสม, B: พันธุ์บี๊กเซอร์

HN: หัวและคอ T: ลำตัว E: ขา I: ขาหนีบ

+: ผลบวก, -: ผลลบ

IIa , IIb , IIIa , IIIb , IVa , IVb : ระดับอาการทางคลินิก

II: ระดับเกรด 2 (intermediated differentiated grade)

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตัวอย่างชิ้นเนื้อ ประเมินก่อนและหลังการรักษา

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (Histological feature)	ก่อนการรักษา(N=23) % (n)	หลังการรักษา (N=11) % (n)
Distribution: Upper dermis	17.4(4)	18.2(2)
Subcutis	82.6(19)	81.8(9)
Pattern: Diffusely scattered	17.4(4)	9.1(1)
Cords	13(3)	18.2(2)
Nests	47.8(11)	45.4(5)
Sheets	4.4(1)	0(0)
Mixed	17.4(4)	27.3(3)
Cell size: Uniform	47.8(11)	36.3(4)
Anisocytosis	47.8(11)	54.5(6)
Anisocytosis+giant cells	4.4(1)	9.1(1)
Cell shape: Round to oval	65.2(15)	72.7(8)
Pleomorphic	34.8(8)	27.3(3)
Cytoplasm: Abundant	60.8(14)	36.3(4)
Scant	39.2(9)	63.6(7)
Large granules	13(3)	18.2(2)
Fine granules	34.8(8)	36.3(4)
Dustlike granules	39.2(9)	36.3(4)
No granules	13(3)	9.1(1)
Nucleus: Uniform	26(6)	45.4(5)
Anisokaryosis	73.9(17)	54.5(6)
Round to oval	82.6(19)	81.8(9)
Vesicular	43.4(10)	9.1(1)
Homogeneous dark basophilic	39.1(9)	45.4(5)
Coarse chromatin	17.4(4)	18.2(2)
Clumped chromatin	8.6(2)	27.3(3)
Nucleolus: Not visible	43.4(10)	54.5(6)
1	43.4(10)	45.4(5)
>1	13(3)	0(0)
Stroma: Fine	21.7(5)	18.2(2)
Moderate	34.8(8)	36.3(4)
Abundant	43.4(10)	45.4(5)
Vascular change	56.5(13)	18.2(2)
Eosinophils: Not present	13(3)	36.3(4)
<50/HPF	60.8(14)	63.6(7)
>50/HPF	26(6)	0(0)

ตารางที่ 4 แสดงการประเมินผลการรักษาทางคลินิก

หมายเลขสุนัขป่วย	ผลการรักษา	Survival time (วัน)	Remission duration time (วัน)	Time to progression (วัน)
1	PR	151*	78	
2	PR	56		
3	PR	101		
4	PR	163		
5	SD	245	115	
6	PR	35*		
7	PR	85		
8	SD	274*		
9	PR	60	30	
10	PR	22		
11	SD	132		11
12	PR	211		122
13	PR	42		
14	PR	108		
15	SD	164		15
16	PR	50**		
17	PR	179		21
18	PR	68		
19	PR	171		
20	PR	97		
21	PR	31		
22	SD	65		
23	PR	185		
Median		101	78	18

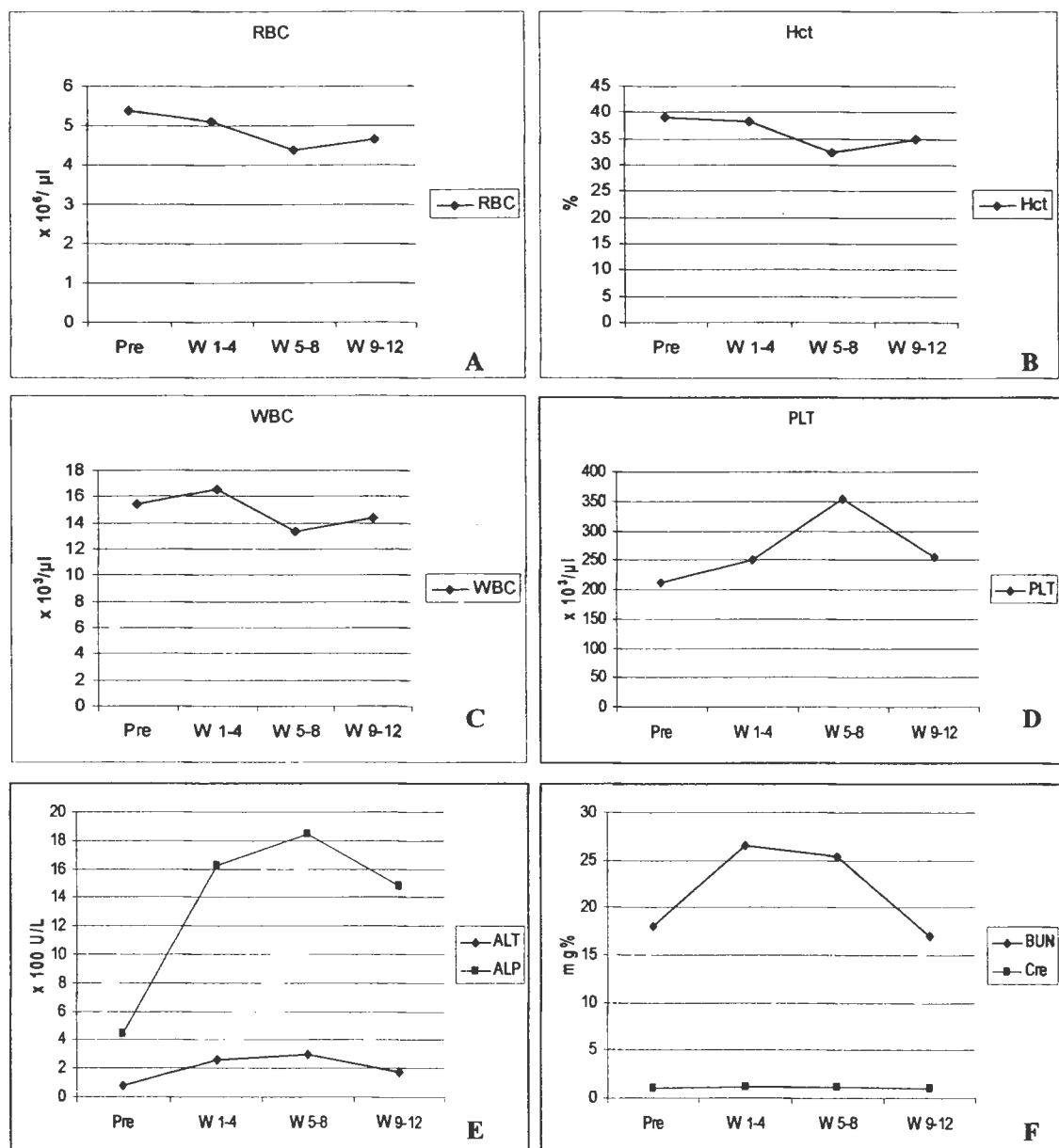
ผลการรักษา PR คือ partial response, SD คือ stable disease

* เจ้าของมีการร้องขอให้ทำการุณฆาต (Euthanasia)

** เจ้าของหยุดการให้การรักษา

ตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยผลการตรวจทางโลหิตวิทยา และค่าชีวเคมีเลือด ในช่วงก่อนการรักษา และในช่วงระหว่างการรักษา

	ก่อนการรักษา	สัปดาห์ที่ 1-4	สัปดาห์ที่ 5-8	สัปดาห์ที่ 9-12
Erythrocyte (x 10 ⁶ /μl)	5.38 ± 0.85	5.10 ± 1.19	4.38 ± 1.29	4.67 ± 0.96
Hct (%)	39.18 ± 6.32	38.32 ± 8.68	32.26 ± 7.61	34.95 ± 6.48
Leucocyte (x 10 ³ /μl)	15.39 ± 9.01	16.58 ± 9.08	13.35 ± 10.25	14.4 ± 7.35
Platelet (x 10 ³ /μl)	210.63 ± 92.9	250.5 ± 112.75	354.75 ± 179.51	255.5 ± 89.8
ALT (x 100 U/L)	0.73 ± 0.91	2.62 ± 2.07	2.96 ± 2.49	1.76 ± 1.77
ALP (x 100 U/L)	4.45 ± 8.23	16.21 ± 19.40	18.44 ± 21.33	14.83 ± 14.26
BUN (mg%)	18.04 ± 7.27	26.52 ± 18.03	25.44 ± 20.92	17.08 ± 10.2
Creatinine (mg%)	1.08 ± 0.36	1.09 ± 0.44	1.21 ± 0.78	1.03 ± 0.43



ภาพที่ 11 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยผลการตรวจทางโลหิตวิทยา และค่าชีวเคมีเลือดในช่วงก่อนการ รักษาและในช่วงระหว่างการรักษา

A แสดงค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดแดง

B แสดงค่าเฉลี่ยจำนวนร้อยละเม็ดเลือดอัดแน่น

C แสดงค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดขาว

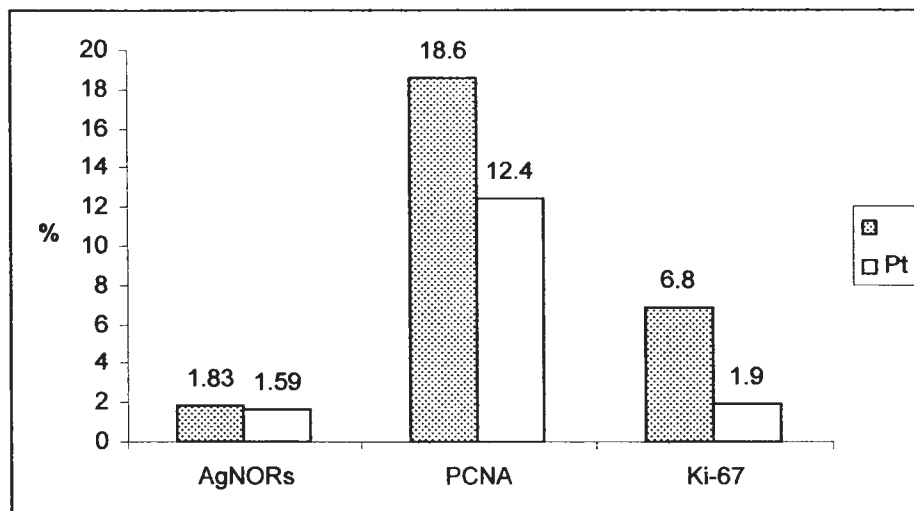
D แสดงค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือด

E แสดงค่าเฉลี่ยเอนไซม์ตับ ALT และ ALP

F แสดงค่าเฉลี่ยชีวเคมีของไต BUN และ Creatinine

ตารางที่ 6 แสดงค่าเฉลี่ยดัชนีของขยาย AgNORs PCNA และ Ki-67 ของตัวอย่างเนื้อเยื่อก่อนและหลังการรักษา

หมายเลข สุนัขป่วย	AgNORs (dots/cell)		PCNA (%)		Ki-67 (%)	
	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา
1	2.14	2.06	18.2	7.44	1.8	2.6
2	1.88	1.25	11.8	0.4	1.2	1.6
3	1.19	1.24	7.6	0.2	0.6	1
4	1.75	1.52	20.4	19.6	12.6	4.4
5	1.64	1.42	15.8	10	7.2	1.6
6	1.99	1.38	28.6	19.6	0	0
7	1.54	1.48	15.6	14.2	12.6	1.2
8	2.71	2.08	21	19	0	0
9	1.42	1.53	22.8	18	12.4	2.6
10	1.76	1.63	24.6	13.4	14.4	3
11	2.24	1.99	17.6	14.6	9.4	3
12	1.78		0		0	
13	1.66		28		27	
14	2.13		0		18.6	
15	2.08		30.8		0.8	
16	2.68		28.4		9	
17	2.01		10.2		0	
18	1.72		36.6		5.8	
19	1.57		19		1.2	
20	1.32		23.8		5	
21	1.17		9.4		4.2	
22	1.68		18.4		0.8	
23	2.1		20.8		13.2	
Mean ± SD	1.83±0.4	1.59±0.3	18.67±9.25	12.4± 7.15	6.86±7.23	1.9±1.35

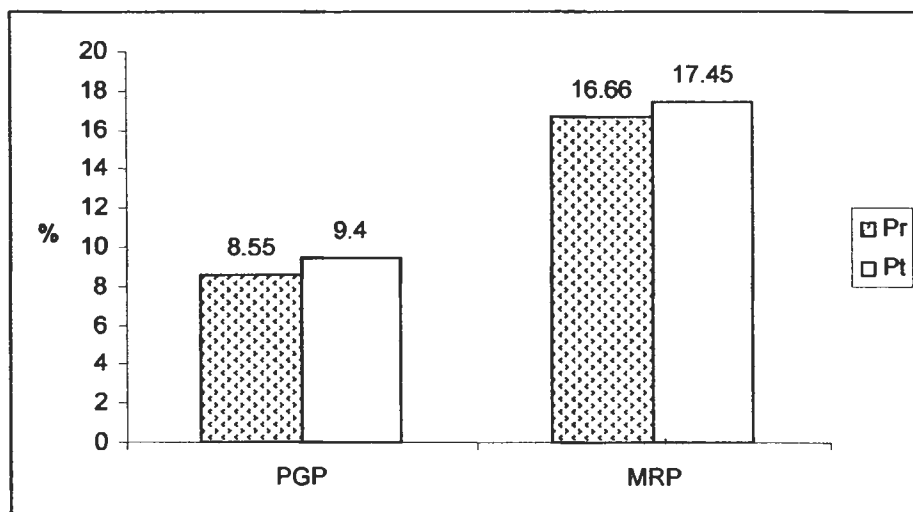


ภาพที่ 12 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยร้อยละของดัชนี AgNORs PCNA และ Ki-67

Pr: ก่อนการรักษา Pt: หลังการรักษา

ตารางที่ 7 แสดงค่าร้อยละของโปรตีน PGP และ MRP ของตัวอย่างเนื้อเยื่อซี่งก่อนและหลังการรักษา

หมายเลข สุนัขป่วย	PGP (%)		MRP (%)	
	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา
1	12.8	12.8	14.2	30.8
2	12.6	15.6	7	0
3	9.8	8.4	36	0
4	27.8	15.6	0	0
5	7.4	0	0	0
6	12.6	10.8	0	0
7	9.2	6.6	9.6	0
8	12.4	13.8	32.6	32.6
9	10	14	11.6	47.6
10	4.6	3.8	67	17.4
11	6.2	2	63.4	63.6
12	0		0	
13	12		0	
14	0		0	
15	6.6		27.8	
16	4		16.4	
17	3.4		2.4	
18	7		7	
19	12.8		34	
20	5.4		0	
21	2.2		6.2	
22	0		0	
23	17.8		48	
Mean ± SD	8.55±6.4	9.4±5.6	16.66±20.84	17.45±22.96

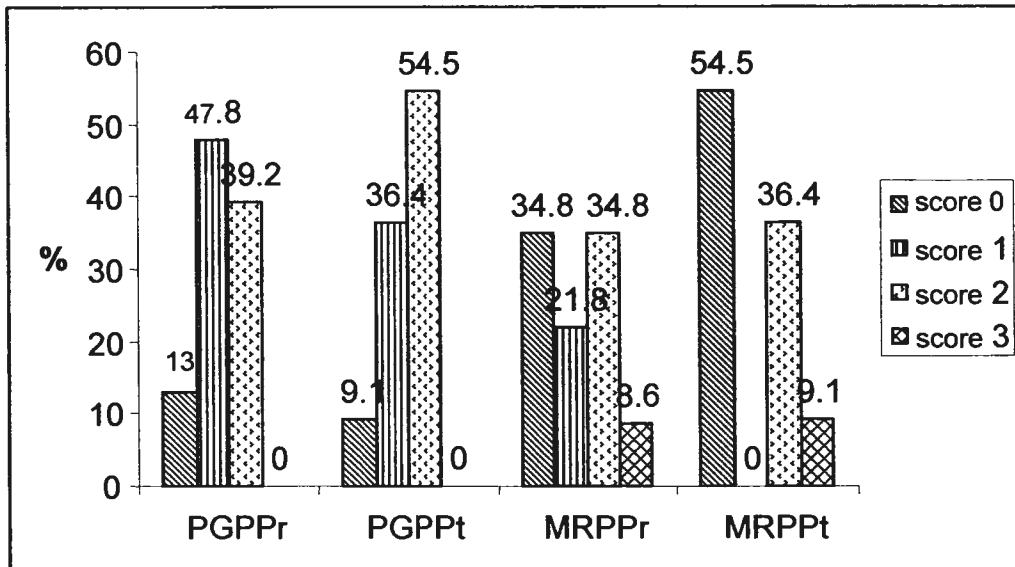


ภาพที่ 13 แผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยร้อยละของโปรตีน PGP และ MRP
Pr: ก่อนการรักษา Pt: หลังการรักษา

ตารางที่ 8 แสดงค่าการให้ระดับคะแนนของโปรตีน PGP และ MRP ของตัวอย่างเนื้อเยื่อก่อนและหลังการรักษา

หมายเลข สัตว์ป่วย	PGP score		MRP score	
	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา
1	2	2	2	2
2	2	0	1	0
3	1	0	2	0
4	2	0	0	0
5	1	0	0	0
6	2	0	0	0
7	1	0	1	0
8	2	2	2	2
9	2	2	2	2
10	1	2	3	2
11	1	3	3	3
12	0		0	
13	2		0	
14	0		0	
15	1		2	
16	1		2	
17	1		1	
18	1		1	
19	2		2	
20	1		0	
21	1		1	
22	0		0	
23	2		2	

* score 0 คือ 0% score 1 คือ <10% score 2 คือ 10%-50% score 3 คือ >50%



ภาพที่ 14 แผนภูมิแสดงร้อยละของจำนวนสุนัขที่พบโปรตีน PGP และ MRP ในแต่ละระดับคะแนน

ตารางที่ 9 แสดงเกรดทางจุลพยาธิวิทยา ค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs, PCNA และ Ki-67 ค่าเฉลี่ยโปรตีนต่อต้านยา PGP และ MRP และการตอบสนองต่อการรักษา

	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	p value
เกรดทางจุลพยาธิวิทยา (ร้อยละ): เกรด II	100 (23/23)	100 (23/23)	
ค่าเฉลี่ย mitotic index (cells/HPF)	1.6	1.1	
ค่าเฉลี่ยดัชนี AgNORs (dot/cell)	1.83 ± 0.40 ^a	1.59 ± 0.3 ^b	0.013
ค่าเฉลี่ยดัชนี PCNA (ร้อยละ)	18.67 ± 9.25 ^a	12.4 ± 7.15 ^b	0.001
ค่าเฉลี่ยดัชนี Ki-67 (ร้อยละ)	6.86 ± 7.23 ^a	1.9 ± 1.35 ^b	0.012
ค่าเฉลี่ยโปรตีนต่อต้านยา PGP (ร้อยละ)	8.55 ± 6.4	9.4 ± 5.6	0.185
ค่าเฉลี่ยโปรตีนต่อต้านยา MRP (ร้อยละ)	16.66 ± 20.84	17.45 ± 22.96	0.53
จำนวนสุนัขที่ให้ผลบวกต่อ PGP (ร้อยละ)	39.1 (9/23)	39.1 (9/23)	
จำนวนสุนัขที่ให้ผลบวกต่อ MRP (ร้อยละ)	43.4 (10/23)	43.3 (10/23)	
การตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ)			
Partial response		78.2 (18/23)	
Stable disease		21.8 (5/23)	
Median survival time (วัน)		101	
Median remission duration time (วัน)		78	
Median time to progression (วัน)		18	

a, b ตัวอักษรที่แตกต่างกัน แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 10 ความสัมพันธ์ของตำแหน่งของเนื้องอกและการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองต่อดัชนีเอกซายและโปรตีนต่อต้านยา

		AgNORs		PCNA		Ki-67		PGP		MRP	
		ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา
site	HN	1.68±0.14 (n=4)	1.38±0.11 (n=3)	17.8±7.04 (n=4)	8.2±7.07 (n=3)	12±11.03 (n=4)	1.46±0.23 (n=3)	10.3±2.43 (n=4)	7.4±7.83 (n=3)	4.15±4.91 (n=4)	0 (n=3)
	T	1.8±0.44 (n=13)	1.58±0.31 (n=7)	17.09±7.95 (n=13)	12±6.7 (n=7)	7±6.05 (n=13)	1.71±1.07 (n=7)	8.06±5.42 (n=13)	7.8±5.3 (n=7)	18.42±20.62 (n=13)	20.29±27.01 (n=7)
	E	1.77±0.27 (n=8)	1.54±0.33 (n=5)	16.17±11.34 (n=8)	8.2±8.4 (n=5)	4.55±5.84 (n=8)	2.52±1.31 (n=5)	9.75±8.55 (n=8)	11.24±5.09 (n=5)	16.7±23.48 (n=8)	9.64±14.02 (n=5)
	I	1.92±0.39 (n=8)	1.69±0.35 (n=3)	21.95±11.76 (n=8)	17.33±3.42 (n=3)	3.25±5.1 (n=8)	1±1.73 (n=3)	6.5±4.29 (n=8)	9.46±5.13 (n=3)	17.1±24.02 (n=8)	16.67±16.31 (n=3)
LN	LN+	2.21±0.32 ^a (n=19)	1.58±0.27 (n=9)	18.37±9.81 (n=19)	13±6.32 (n=9)	7.7±7.53 (n=19)	2.15±1.32 (n=9)	8.14±6.78 (n=19)	8.22±5.52 (n=9)	15.43±22.21 (n=19)	17.71±24.34 (n=9)
	LN-	1.75±0.57 ^b (n=4)	1.66±0.58 (n=2)	20.05±6.82 (n=4)	9.7±13.15 (n=2)	2.85±4.13 (n=4)	0.8±1.31 (n=2)	10.45±4.3 (n=4)	14.7±1.27 (n=2)	22.5±13.06 (n=4)	16.3±23.05 (n=2)

site คือ ตำแหน่งเนื้องอก , HN คือ ตำแหน่งหัวและคอ , T คือ ตำแหน่งลำตัว , E คือ ตำแหน่งขา , I คือ ตำแหน่งขาหนีบ

LN คือ การตรวจการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง , LN+ คือ ตรวจพบการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง , LN- คือ ตรวจไม่พบการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

a,b ตัวอักษรที่ต่างต่างกัน แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05)

ตารางที่ 11 ความสัมพันธ์ของการตรวจการแพร่กระจายไปยังกระแสเลือด การตรวจพบอาการทางคลินิก และระดับอาการทางคลินิกต่อดัชนีออกขยายและโปรตีนต่อต้านยา

		AgNORs		PCNA		Ki-67		PGP		MRP	
		ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา
Mastocytosis	M+	1.77±0.32 (n=10)	1.57±0.22 (n=6)	18.86±6.01 (n=10)	15.86±3.86 (n=6)	7.42±.79 (n=10)	2.43±1.49 (n=6)	9.2±8.38 (n=10)	7.7±6.61 (n=6)	19.86±27.98 (n=10)	21.43±27.77 (n=6)
	M-	1.87±0.46 (n=13)	1.62±0.4 (n=5)	18.52±11.39 (n=13)	8.24±8.33 (n=5)	6.43±8.38 (n=13)	1.28±0.94 (n=5)	8.04±4.66 (n=13)	11.44±3.78 (n=5)	14.2±13.93 (n=13)	12.68±17.37 (n=5)
Clinical stage	a	1.78±0.38 (n=15)	1.49±0.3 (n=6)	17.69±9.44 (n=15)	10.56±8.68 (n=6)	7.05±8.14 (n=15)	1.63±1.47 (n=6)	9.4±7.21 (n=15)	10±6.1 (n=6)	14.04±16.62 (n=15)	5.43±13.31 (n=6)
	b	1.91±0.44 (n=8)	1.71±0.29 (n=5)	20.5±9.21 (n=8)	14.6±4.7 (n=5)	6.5±5.6 (n=8)	2.24±1.26 (n=5)	6.95±4.4 (n=8)	8.68±5.43 (n=5)	21.59±27.75 (n=8)	31.88±24.9 (n=5)
Clinical stage	II	1.97±0.51 (n=5)	(n=0)	22.2±12.66 (n=5)	(n=0)	12.08±10.63 (n=5)	(n=0)	5.6±4.35 (n=5)	(n=0)	8.84±12.76 (n=5)	(n=0)
	III	1.81±0.45 (n=8)	1.62±0.42 (n=5)	16.22±10.73 (n=8)	8.24±8.33 (n=5)	2.9±4.33 (n=8)	1.28±0.94 (n=5)	9.57±4.41 (n=8)	11.44±3.78 (n=5)	17.55±14.36 (n=8)	12.68±17.37 (n=5)
	IV	1.77±0.32 (n=10)	1.57±0.22 (n=6)	18.86±6.01 (n=10)	15.86±3.86 (n=6)	7.42±5.79 (n=10)	2.43±1.49 (n=6)	9.2±8.38 (n=10)	7.7±6.61 (n=6)	19.86±27.98 (n=10)	21.43±27.77 (n=6)

Mastocytosis M+ คือ การตรวจพบการแพร่กระจายไปยังกระแสเลือด, M- คือ การตรวจไม่พบการแพร่กระจายไปยังกระแสเลือด

Clinical stage a คือ การตรวจพบอาการทางคลินิก, b คือ การตรวจไม่พบอาการทางคลินิก

Clinical stage II, III, IV คือ ระดับอาการทางคลินิก II, III และ IV

ตารางที่ 12 ความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาการมีชีวิตต่อชนิดของขยายและโปรตีนต่อต้านยา

		AgNORs		PCNA		Ki-67		PGP		MRP	
		ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา
Response	PR	1.76±0.7 (n=18)	1.51±0.26 (n=8)	18.1±10.04 (n=18)	11.6±8.03 (n=8)	7.75±7.7 (n=18)	2.05±1.37 (n=8)	9.11±6.84 (n=18)	10.95±4.35 (n=8)	14.41±19.32 (n=18)	11.98±18.4 (n=8)
	SD	2.07±0.44 (n=5)	1.83±0.35 (n=3)	20.72±.93 (n=5)	14.53±4.5 (n=3)	3.64±4.33 (n=5)	1.53±1.5 (n=3)	6.52±4.41 (n=5)	5.26±7.45 (n=3)	24.76±26.41 (n=5)	32.07±31.8 (n=3)
Survival time	<100	1.71±0.4 (n=11)	1.45±0.14 (n=5)	22.54±8.11 (n=11)	13.12±7.56 (n=5)	8.4±7.95 (n=11)	1.68±1.18 (n=5)	7.23±4.36 (n=11)	10.16±4.94 (n=5)	11.35±19.25 (n=11)	13±20.76 (n=5)
	100-200	1.91±0.34 (n=9)	1.7±0.39 (n=4)	16.06±8.93 (n=9)	10.46±8.46 (n=4)	6.46±7.04 (n=9)	2.75±1.39 (n=4)	10.8±8.34 (n=9)	9.7±5.92 (n=4)	25.09±22.61 (n=9)	23.6±30.36 (n=4)
	>200	2.04±0.58 (n=3)	1.75±0.46 (n=2)	12.26±10.93 (n=3)	14.5±6.36 (n=2)	2.4±4.15 (n=3)	0.8±1.13 (n=2)	6.6±6.23 (n=3)	6.9±9.75 (n=2)	10.87±18.82 (n=3)	16.3±23.05 (n=2)

Response PR คือ การตอบสนองต่อการรักษาในระดับ partial response , SD คือ การตอบสนองต่อการรักษาในระดับ stable disease

Survival time <100 คือ ระยะเวลาการมีชีวิตน้อยกว่า 100 วัน , 100-200 คือ ระยะเวลาการมีชีวิตตั้งแต่ 100-200 วัน , >200 คือ ระยะเวลาการมีชีวิตมากกว่า 200 วัน