

The impact of delay presentation on staging and clinicopathological subtypes in breast cancer patients

Pongsakorn Srichan, M.D.

Department of Surgery, Surin Hospital, Surin, Thailand.

ABSTRACT

Background : More than 50 percent of breast cancer patients die related to disease. The earlier detection and treatment offers chance to reducing mortality. The clinicopathological subtypes of breast cancer are used to guide therapeutic choice and defined prognosis.

Objective : To evaluate the relationships between the delay in presentation and staging, clinicopathological subtypes in breast cancer patients.

Methods : From tumor registry Surin hospital, the medical records were reviewed in 108 breast cancer patients during October 1st, 2009 to September 30th ,2010. The collected data were age, duration of symptom to first hospital visit, duration of symptom to definite treatment, tumor size, staging, histologic grading and clinicopathological subtypes. Descriptive statistics and Chi-square test were employed to data analysis.

Results : Twenty nine percent (32/108) of patients with symptoms more than 12 weeks before their first hospital visit (delay in presentation) and 59.4 percent (19/32) of this patients had locally advanced or metastatic disease compared with only 26.3 percent (20/76) of those with duration less than 12 weeks ($P = 0.0001$). The clinicopathological subtypes of breast cancer in delay presentation patients were Luminal B 40.6 percent, HER-2 overexpression 31.3 percent and Tripple negative 25 percent

Conclusion : The longer delay presentation of symptoms are associated with more advanced or metastatic disease in breast cancer patients and worst clinicopathological subtype

Keywords : Breast cancer, delay in presentation, staging, clinicopathological subtypes

ผลกระทบของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาล่าช้าต่อระยะของโรค และชนิดของมะเร็งเต้านม

พงศกร ศรีจันทร์ M.D.

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีอัตราการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องเนื่องจากโรคร้อยละ 50 การตรวจพบมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะแรก นำไปสู่การลดอัตราการเสียชีวิตได้ ในปัจจุบันมีการแบ่งชนิดมะเร็งเต้านม (clinicopathological subtypes) เพื่อเป็นแนวทางการรักษาเสริมและบอกการพยากรณ์โรค

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลของระยะเวลาที่ผู้ป่วยมารับการรักษาล่าช้าต่อระยะของโรค (staging) และชนิดของมะเร็งเต้านม (clinicopathological subtypes)

วิธีการศึกษา : การศึกษาย้อนหลัง (retrospective analytical study) จากฐานข้อมูลมะเร็งเต้านม โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2552 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2552 ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย 108 รายเก็บรวบรวมข้อมูล อายุ, ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนเข้ารับการตรวจที่โรงพยาบาล, ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้รับการรักษา, ขนาดก้อนมะเร็ง, ระยะของโรค, histological grading และ clinicopathological subtypes

สถิติที่ใช้ : สถิติเชิงพรรณนาในข้อมูลทั่วไปและการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรใช้สถิติ chi-square test

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาล่าช้า (ระยะเวลาดังแต่เริ่มมีอาการมากกว่า 12 สัปดาห์) ร้อยละ 29.6 (32/108) อยู่ในระยะโรคลุกลามหรือแพร่กระจายถึงร้อยละ 59.4 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มารับการรักษา ระยะเวลาน้อยกว่า 12 สัปดาห์ พบเพียงร้อยละ 26.3 ($P=0.0001$) และในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีชนิด clinicopathological subtypes ดังนี้ Luminal B ร้อยละ 40.6, HER-2 overexpression ร้อยละ 31.3 และ Tripple negative ร้อยละ 25

สรุป : ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาล่าช้า มีผลโดยตรงกับระยะของโรคที่เป็นมากขึ้นหรือระยะแพร่กระจายและเป็นชนิดมะเร็งเต้านมที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี

คำสำคัญ : Breast cancer, delay in presentation, staging, clinicopathological subtypes

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเพศหญิง อุบัติการณ์ในประเทศไทยมีแนวโน้มตรวจพบผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มมากขึ้น และมีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมมากกว่าร้อยละ 50⁽¹⁾ ดังนั้นมะเร็งเต้านมนับเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทยและของโลก

การตรวจพบมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะเริ่มแรกสามารถนำไปสู่การลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลงได้และอัตราการมีชีวิตรอดที่ 5 ปีมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระยะของโรค⁽²⁾ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาล่าช้ามากกว่า 12 สัปดาห์จะอยู่ในระยะของโรคที่เป็นมากขึ้นและมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีลดลง^(3,4)

ปัจจุบันมีความก้าวหน้าในการตรวจวินิจฉัยและพัฒนาแนวทางการรักษาของ St Gallen 2011⁽⁵⁾ ได้มีการจัดแบ่งชนิดของมะเร็งเต้านมจาก clinicopathology ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับ intrinsic subtypes โดยไม่ต้องใช้การตรวจ gene expression array ได้แก่ Luminal A, Luminal B, HER-2 overexpression และ Triple negative (Basal like) เพื่อใช้เป็นหลักในการเลือกการรักษาเสริมและบอกการพยากรณ์โรคซึ่งยังไม่มีการศึกษาถึงผลกระทบของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาล่าช้าต่อชนิดของมะเร็งเต้านม

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาได้รับการรักษาล่าช้าต่อระยะของโรค (staging) และชนิดของมะเร็งเต้านม (clinicopathological subtypes)

วิธีการศึกษา

จากฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งเต้านม (tumor registration) โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2552 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2553 มีจำนวน

ผู้ป่วยทั้งหมด 131 ราย ที่มารับการรักษาหรือส่งตัวมาจากโรงพยาบาลชุมชน แต่ถูกคัดเลือกรอก (exclusion criteria) 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.5 เนื่องจากส่งตัวไปรักษาต่อ 12 ราย, ตามประวัติไม่ได้ 4 ราย, ปฏิเสธการรักษา/loss follow up 3 ราย, non invasive breast cancer 3 ราย, recurrent breast cancer 1 ราย ดังนั้นจึงได้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 108 ราย

การรวบรวมข้อมูล

ทำการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมย้อนหลัง บันทึกตามแบบเก็บฐานข้อมูลมะเร็งมีตัวแปร (variable) ดังนี้ age, duration of symptom to first hospital visit, duration of symptom to definite treatment, clinical tumor size, histologic grading, staging และ clinicopathological subtypes

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ประมวลผลข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 18 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา เป็นค่าเฉลี่ย และร้อยละ การหาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาได้รับการรักษาล่าช้าต่อระยะของโรค และชนิดของมะเร็งเต้านมใช้ chi-square test

นิยามศัพท์

Delay presentation หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการ (onset of symptom) จนเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล (first hospital visit) มากกว่า 12 สัปดาห์

Total delay หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการ (onset of symptom) จนได้รับการรักษา (definite treatment) มากกว่า 12 สัปดาห์

Staging หมายถึง ระยะของโรคมะเร็งเต้านม ตามระบบ TNM Staging (AJCC)

Clinicopathological subtypes หมายถึง ชนิดของมะเร็งเต้านม แบ่งตามลักษณะทางคลินิก และพยาธิวิทยา ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คำนิยาม Intrinsic subtypes จากลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิก (ดัดแปลงจาก St Gallen2011)

Intrinsic subtypes	Clinicopathological definition
Luminal A	“Luminal A” ER and/or PgR positive HER 2 negative Ki-67 low (< 14%)
Luminal B	“Luminal B (HER 2 negative)” ER and/or PgR positive HER 2 negative Ki-67 high (or histologic grading) “Luminal B (HER 2 positive)” ER and/or PgR positive Any Ki-67 HER 2 over expressed
HER- 2 overexpression	“HER 2 positive” HER 2 over expressed or amplified ER and PgR absent
Basal-like	“Tripple negative” ER and PgR absent HER 2 negative

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด 108 ราย มา
รับการรักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม
พ.ศ.2552 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2552 มีอายุ
เฉลี่ย 53.5 ปี (20 – 97 ปี) มาด้วยเรื่องคลำพบก้อน
ทั้งหมด

ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนเข้ารับการ
ตรวจที่โรงพยาบาลเฉลี่ย 172 วัน (1 – 1,825 วัน)

ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับการตรวจจนทำการ
รักษาเฉลี่ย 38 วันและพบผู้ป่วยที่มารับการรักษา
ล่าช้า มากกว่า 12 สัปดาห์ 32 ราย คิดเป็นร้อยละ
29.6 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการจนเข้ารับการตรวจที่โรงพยาบาลและระยะเวลารวมตั้งแต่มีอาการจนได้รับการรักษา

	Duration of symptoms to first hospital visit		Duration of symptoms to definite treatment	
	n	%	N	%
< 4 สัปดาห์	55	51.0	97	89.8
4 - 12 สัปดาห์	21	19.4	3	2.8
> 12 สัปดาห์	32	29.6	8	7.4
Total	108	100.0	108	100.0

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีขนาดของก้อนเนื้องอกเฉลี่ย 3.7 ซม. ส่วนใหญ่อยู่ในระยะ T2 (ขนาดก้อน มากกว่า 2 ซม.แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 ซม.) คิดเป็น 57% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาล่าช้ามากกว่า 12 สัปดาห์ พบว่ามีขนาดของเนื้องอกที่มากกว่า 5 ซม. (T3) หรือลุกลามไปที่ผิวหนัง/กล้ามเนื้อหน้าอก (T4) มากถึง 28% และอยู่ในระยะลุกลาม (locally advanced) หรือแพร่กระจาย (metastasis) ถึง 60% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา น้อยกว่า 12 สัปดาห์พบเพียง 26% (p-value = 0.0001)

ชนิดของมะเร็งเต้านมเมื่อแบ่งตาม clinico-pathological subtypes พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม

Luminal B 40.7%, HER 2 positive 26.9%, Tripple negative 21.3%, Luminal A 8.3%

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาล่าช้ามากกว่า 12 สัปดาห์ ส่วนใหญ่ชนิดของมะเร็งเต้านมเป็น Luminal B 40.6% แต่พบว่ามีชนิดของมะเร็งที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี คือ Tripple negative 25% และ HER-2 overexpression 31.3% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาน้อยกว่า 12 สัปดาห์ พบว่ามีมะเร็งเต้านมชนิด Tripple negative 19.7%, HER-2 overexpression 25% (p-value = 0.0001) ดังตารางที่3

ตารางที่ 3 แสดงผลของระยะเวลาที่ผู้ป่วยมารักษาหลังขนาด (tumor size), ระยะของโรค (staging), histologic grading และชนิดของมะเร็งเต้านม (clinicopathological subtypes)

	≤ 12 weeks		> 12 weeks		p- value
	n	%	n	%	
Age (ปี)					
< 40	10	13.2	1	3.1	
40 - 60	49	64.5	22	68.8	
> 60	17	22.4	9	28.1	
Clinical Tumor size					
T1 (≤ 2 cm.)	28	36.8	6	18.8	
T2 (>2-5 cm.)	40	52.7	17	53.1	0.0001
T3 (> 5 cm.)	5	6.6	3	9.4	
T4 (extension to chest wall/skin)	3	3.9	6	18.7	

ตารางที่ 3 แสดงผลของระยะเวลาที่ผู้ป่วยมารับการรักษาล่าช้าต่อขนาด (tumor size), ระยะของโรค (staging), histologic grading และชนิดของมะเร็งเต้านม (clinicopathological subtypes) (ต่อ)

		≤ 12 weeks		> 12 weeks		p- value
		n	%	n	%	
Stage						
	Stage I	13		2	6.3	0.0001
	Stage II	39	17.1	8		
	Operable stage III	4	51.3	3	25.0	
	Locally advance	19		16	9.3	
	Breast CA	1	5.3	3		
	Stage IV metastasis		25.0		50.0	
					9.4	
			1.3			
Histology						
	Ductal I	9	11.8	1	3.1	0.0001
	Ductal II	46	60.5	17		
	Ductal III	16	21.1	11	53.1	
	Lobular	1	1.3	1		
	Other (medullary/ mucinous)	4	5.3	2	34.4	
					3.1	
					6.3	
Clinicopathological subtypes						
	Luminal A	9	11.8	0	0	0.0001
	Luminal B	31	40.8	13	40.6	
	HER 2 positive	19	25.0	10	31.3	
	Tripple negative	15	19.7	8	25	
	Special	2	2.6	1	3.1	

อภิปรายผล

จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มารับการรักษาล่าช้ามากกว่า 12 สัปดาห์ มีขนาดก้อนเนื้องอกขนาดใหญ่และอยู่ในระยะของโรคที่เป็นมาก โดยเฉพาะ locally advanced หรือ metastatic breast cancer สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ของ Fisher et al, 1997⁽⁶⁾; Rossi et al,

1990⁽⁷⁾ ที่พบว่าระยะเวลาของโรคมะเร็งเต้านมที่เป็นมานานสัมพันธ์กับขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่ขึ้น หรือการศึกษาของ Wilkinson et al, 1979⁽⁸⁾ ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระยะของโรคที่เป็นมากขึ้นด้วย นอกจากนี้จาก Cancer Research campaign โดย Richards et al, 1999⁽⁴⁾ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาล่าช้า (delay in presentation)

พบระยะของโรคที่เป็นมากขึ้น อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (survival rate) ต่ำและมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังนั้นจากผลของการศึกษา กล่าวได้ว่า ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนได้รับการตรวจที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม สัมพันธ์โดยตรงกับระยะโรคของผู้ป่วย

การแบ่งชนิดของมะเร็งเต้านม โดยใช้ clinicopathological subtypes ตามแนวทางการรักษาของ St Gallen 2011 เพื่อใช้เป็นหลักในการรักษาเสริมทั้ง chemotherapy, hormonal therapy และ targeted therapy ทางโรงพยาบาลสุรินทร์ ไม่ได้ส่งตรวจ Ki-67 ทุกราย ดังนั้นการแยกกลุ่ม Luminal B (HER 2 negative) ออกจาก Luminal A นั้นใช้ histologic grading แทนตามคำแนะนำของ St Gallen จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาล่าช้าส่วนใหญ่เป็นชนิด Luminal B 40.6% แต่อย่างไรก็ตามก็ยังพบชนิดมะเร็งที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี คือ Tripple negative 25% และ HER 2 overexpression ถึง 31.3% และไม่พบชนิด Luminal A ที่มีการพยากรณ์โรคดีที่สุดในกลุ่มนี้เลย ดังนั้นระยะเวลาที่ผู้ป่วยมาได้รับการรักษาล่าช้ามีผลต่อระยะของโรค (staging) และชนิดของมะเร็งเต้านม (clinicopathological subtypes) ที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาล่าช้ามากกว่า 12 สัปดาห์ พบว่ามีระยะของโรคที่เป็นมาก ซึ่งมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นควรพัฒนายุทธศาสตร์ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมของจังหวัดสุรินทร์ ทั้งในแง่การส่งเสริมคัดกรองเพื่อตรวจพบมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะเริ่มแรก ในแง่ของการรักษาเชิงบูรณาการจากสหสาขาวิชาชีพการพัฒนาคลินิกมะเร็งเต้านม นำไปสู่ศูนย์มะเร็งชั้นนำต่อไป ประโยชน์ของการศึกษานี้ ใช้เป็นฐานข้อมูลในการส่งเสริมงานคัดกรอง วางแผนป้องกัน และรักษาโรคมะเร็งเต้านมในจังหวัดสุรินทร์

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาย้อนหลัง ไม่ได้กล่าวถึงความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งต้องใช้ระยะเวลาในการติดตามผลเป็นเวลานาน และการใช้ clinicopathological subtypes เพื่อช่วยตัดสินใจรักษาเสริมนั้นเป็นข้อตกลงจากการประชุม St Gallen 2011 ซึ่งในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษานั้น จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยก็ยังไม่ได้มีการนำมาใช้ และไม่มีการส่งตรวจ Ki-67

ข้อเสนอแนะในการพัฒนาต่อไป ควรศึกษาเพื่อหาสาเหตุและปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมาได้รับการรักษาล่าช้ารวมถึงติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องในแง่อัตราการรอดชีวิต

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาล่าช้า (มากกว่า 12 สัปดาห์) มีผลโดยตรงกับระยะของโรคที่เป็นมากขึ้นและเป็นมะเร็งชนิดที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. สัมฤทธิ์ มหัทธโนบล. การผ่าตัดมะเร็งเต้านมแบบสงวนเต้านมโดยใช้วิธีดีไอช่วย. สงขลานครินทร์เวชสาร 2555 : 30:1:49-62.
2. National Cancer Institute. Previous version : SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. [online]. 2011 [cited 2012 Sep 11]; Available from: URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008.
3. Burgess CC, Ramirez AJ, Richards MA, Love SB. Who and what influences delayed presentation in breast cancer?. Br J Cancer 1998;77:8:1343-8.

4. Richards MA, Smith P, Ramirez AJ, Fentiman IS, Rubens RD. The influence on survival of delay in presentation and treatment of symptomatic breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:5-6 :858-64.
5. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer : highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary of early breast cancer 2011. *Ann of Oncology* 22:8:1736-47.
6. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. A perspective concerning the relation of duration of symptoms to treatment failure in patients with breast cancer. *Cancer* 1997;40:6:3160-7.
7. Rossi S, Cinini C, Di Pietro C, Lombardi CP, Crucitti A, Bellantone R, et al. Diagnostic delay in breast cancer : correlation with disease stage and prognosis. *Tumor* 1990;76:6:559-62.
8. Wilkinson GS, Edgerton F, Wallace HJ Jr, Reese P, Patterson J, Priore R.. Delay, stage of disease and survival from breast cancer. *J Chron Dis* 1979;32:5:365-73.