

การศึกษาเปรียบเทียบชนิดการผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ
และการกระจายของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยอายุน้อย
A Cohort Study of Impact of Surgery Types on Recurrence
and Metastasis of Breast Cancer in the Young

ธีรวุฒิ รักชอบ, พ.บ.*

Teerawut Rakchob, M.D.*

*กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์จังหวัดบุรีรัมย์ ประเทศไทย 31000

*Department of surgery, Buri Ram hospital, Buri Ram province, Thailand, 31000

Corresponding author. E-mail address: teerawut.rakc@moph.go.th

Received: 07 Apr. 2021. Revised: 13 Apr. 2021. Accepted: 16 Apr 2021

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการผ่าตัดแบบ Modified radical mastectomy (MRM) กับการผ่าตัดแบบ Breast conservative therapy (BCT) ในเรื่องการเกิด Local recurrence และ Distance metastasis ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเกิด Local recurrence และ Distance metastasis และอัตราการอยู่รอด (Survival rate)
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังแบบ Retrospective cohort study ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ.2553 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2562 โดยเก็บรวบรวมผู้ป่วยที่วินิจฉัยมะเร็ง เต้านมทุกรายที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีร่วมกับการได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด แบบ BCT หรือ MRM ในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ โดยผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาไม่ครบถ้วน และผู้ป่วยที่มีมะเร็งหลายชนิดรวมกันจะถูกตัดออกจากการศึกษา
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี จำนวน 67 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดเป็น เพศหญิง อายุเฉลี่ย (Mean± SD) 31.9±3.1 ปี พบผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด MRM จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 65.6) และผ่าตัด BCT จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 35.4) อัตราการเกิด Local recurrence และ Distant metastasis นั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันจากการผ่าตัดทั้งสองวิธี (P = 0.625) กลุ่ม MRM ในผู้ป่วยที่มี Tumor grade I มะเร็งที่มี ขนาดก้อนเล็กกว่า มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า ระยะของโรคน้อยกว่า (T stage 1-2) ไม่พบว่ามี Local recurrence และ Metastasis ซึ่งมีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในกลุ่มที่ผ่าตัด BCT พบว่าผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ จะมี Local recurrence และ Metastasis ที่มากกว่า (P = 0.036) การผ่าตัดแบบ MRM และ BCT มีค่ากลางของการรอดชีวิต 82 เดือน และ 67 เดือนตามลำดับ โดยมี Hazard ratio (HR) 1.29, 95% Confidence interval (CI) 0.54-3.07, P = 0.554
- สรุป** : การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอายุน้อย การผ่าตัดแบบ MRM และการผ่าตัดแบบ BCT นั้น มีผล ทางการรักษาในเรื่อง Local recurrence และ Metastasis รวมถึงอัตราการอยู่รอด ไม่แตกต่างกัน การผ่าตัดแบบ BCT ที่มีก้อนขนาดใหญ่จะมี Local recurrence หรือ Distance metastasis มากกว่าผลทางพยาธิวิทยาที่มีความสำคัญต่อการเลือกพิจารณา การผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอายุน้อยเพื่อให้ได้ผลลัพธ์การรักษาที่ดีที่สุด
- คำสำคัญ** : ผ่าตัดเต้านม ผ่าตัดสงวนเต้านม มะเร็งเต้านมอายุน้อย การกระจายการกลับเป็นซ้ำ

ABSTRACT

- Introduction** : Aim of this study is to compare the outcomes of modified radical mastectomy (MRM) and breast conservative therapy (BCT) about local recurrence and distant metastasis, factors associated with local recurrence and distant metastasis and survival rate in young breast cancer equal or less than 35 years old
- Methods** : The retrospective cohort study was conducted during January 2010 to December 2019 at Buri Ram Hospital. All patients equal or less than 35 years old who underwent MRM or BCT were included but patients with coexists cancer were excluded.
- Results** : Sixty-seven patients equal or less than 35 years old were diagnosed with breast cancer. The mean age (Mean± SD) was 31.9±3.1 years. The operative treatments were MRM 44 cases (65.5%) and BCT 23 cases(35.4%). There was no statistically difference according to local recurrence and distant metastasis between two groups ($P= 0.625$). In MRM group, tumor grade I, small tumor size, T stage 1-2, and small numbers of lymphnode metastasis were demonstrate in no local recurrence and distant metastasis In BCT group, larger tumor size had high local recurrence and metastasis ($P=0.036$). The median survival time was 86 months in MRM group and 67 months in BCT group respectively (HR 1.29, 95%CI. 0.54-3.07, $P = 0.554$).
- Conclusions** : The outcome of recurrence, metastasis and survival not different between MRM and BCT. The larger tumor in BCT group had higher recurrence and metastasis rate. Pathological finding was considered before surgery for good surgical outcome.
- Keywords** : Modified radical mastectomy, Breast conservative therapy, Breast cancer in the young, Metastasis, Local recurrence

หลักการและเหตุผล

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีนั้น⁽¹⁾ มีการพยากรณ์โรคที่ค่อนข้างรุนแรงมีการแสดงออกทางพยาธิวิทยาที่มีลักษณะของ Poor differentiated ผลของ Hormone receptor เป็นลบ หรืออาจมี Lympho vascular invasion^(1,2) ซึ่งลักษณะดังกล่าวมีโอกาสการกลับเป็นซ้ำ (Local recurrence) หรือกระจายไปที่อวัยวะต่างๆ (Distant metastasis) ได้ค่อนข้างมาก⁽²⁻⁴⁾ ซึ่งสิ่งเหล่านี้มีผลต่อการรอดชีวิต (Survival) ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งเต้านมในผู้ป่วยอายุน้อยนั้น การผ่าตัดรักษาเป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคซึ่งการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบันนั้น มีทั้งการผ่าตัดรักษาแบบสงวนเต้านม

(Breast conservative therapy; BCT) คือการผ่าตัดก้อนที่เต้านมร่วมกับการรักษาเสริมโดยการฉายรังสีรักษาที่เต้านม (Lumpectomy with adjuvant radiotherapy) และการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า (Mastectomy) จากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา พบว่าการรักษาทั้งสองวิธีนั้นผลลัพธ์ที่ได้ไม่มีความแตกต่างกันทางด้านการรักษา มะเร็งและอัตราการรอดชีวิต แต่จากข้อมูลของการศึกษาดังกล่าว พบว่ากลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป โดยที่เป็นมะเร็งเต้านมที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปีมีเพียงจำนวนเล็กน้อย^(5, 6) จากข้อมูลดังกล่าวกลับพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุน้อยยังมีความนิยมทำการผ่าตัดแบบ Mastectomy มากกว่าการผ่าตัดแบบ BCT⁽⁷⁻¹⁰⁾ ข้อมูล

จากการศึกษาแบบ Meta-analysis ที่ผ่านมา⁽¹¹⁾ ศึกษาการผ่าตัดทั้งสองแบบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอายุน้อยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งในด้าน Local recurrence และ Distant metastasis แต่กลับพบว่า มีบางการศึกษาทำการศึกษาแบบ Prospective cohort และมีการติดตามผลระยะยาวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มีอายุน้อยพบว่าผลการผ่าตัดรักษาแบบ BCT มีการกลับเป็นซ้ำมากกว่าและมีการกระจายไปที่อวัยวะอื่นได้มากกว่า⁽¹²⁾ จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาโดยเฉพาะการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งที่มีอายุน้อยนั้น ซึ่งโดยทั่วไปผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี พบว่ายังมีข้อมูลที่ไม่สอดคล้องกัน ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการผลการผ่าตัดแบบ BCT กับการผ่าตัดแบบ Modified radical mastectomy (MRM) โดยดูความสัมพันธ์ในการเกิด Local recurrence และ Distance metastasis กับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะดังกล่าว ตลอดจนอัตราการอยู่รอด (Survival) ในการผ่าตัดรักษาแต่ละวิธี

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังแบบ Retrospective cohort study โดยเก็บรวบรวมผู้ป่วยที่วินิจฉัยมะเร็งเต้านมทุกรายที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2553 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2562 ร่วมกับได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดแบบ BCT หรือ MRM ซึ่งได้กลุ่มตัวอย่างประชากรทั้งหมด 67 ราย ที่มีประวัติการรักษาครบถ้วน เช่น การให้ยาเคมีก่อนการรักษา การผ่าตัดรักษา ผลชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน หรือฉายรังสีรักษา ตลอดจนข้อมูลการพบ Local recurrence หรือ Distant metastasis โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาไม่ครบถ้วน และมีโรคประจำตัวอื่นร่วมกับโรคมะเร็งเต้านมออกจากการศึกษาในการผ่าตัดแบบ BCT เป็นการผ่าตัดโดยทำ Lumpectomy ร่วมกับการทำ Sentinel lymph nodes biopsy หรือร่วมกับการทำ Axillary lymph nodes dissection และได้รับการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีรักษา ส่วนการผ่าตัดแบบ Mastectomy เป็นการผ่าตัดโดยทำ Mastectomy ร่วมกับการทำผ่าตัด Axillary lymph nodes dissection หรือเรียกว่าวิธี Modified radical mastectomy (MRM) การรายงานผลชิ้นเนื้อ

พยาธิวิทยามีการรายงานผลโดยพยาธิแพทย์ตามลักษณะของมะเร็งเต้านม ตลอดจนผลของ Immunohistochemistry (IHC) ตามลักษณะของ Breast cancer subtype ซึ่งแบ่งเป็น ตัวรับฮอร์โมน ตัวรับ HER2 ซึ่งสามารถนำมาแปลผลตาม Breast cancer subtype ได้เป็น Luminal A, Luminal B, HER2 over expression หรือ Triple negative⁽¹³⁾ ส่วนอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย (Overall survival) นับจากเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมไป ถึงวันที่ผู้ป่วยมารับการรักษาครั้งสุดท้ายหรือผู้ป่วยเสียชีวิต งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ เลขที่ บร0032102.1/22 เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

ใช้การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดย Chi-square และ t-test ใช้ในการเปรียบเทียบข้อมูลผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม Cox proportional hazards regression ใช้เพื่อประเมินเรื่องของ Local recurrence หรือ Metastasis ส่วน Overall survival ใช้ Kaplan-Meier analyses ข้อมูลที่วิเคราะห์ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ p-value < 0.05

ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี จำนวน 67 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย (Mean ± SD) 31.9 ± 3.1 ปี ได้รับการผ่าตัด MRM จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 65.6) และผ่าตัด BCT จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 35.4) ข้อมูลการผ่าตัดรักษา ผลชิ้นเนื้อพยาธิวิทยา ระยะของโรค การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน หรือฉายรังสีรักษา ตลอดจนข้อมูลการพบ Local recurrence และ Distant metastasis ได้แสดงในตารางที่ 1-4 เมื่อเปรียบเทียบการผ่าตัดแบบ MRM และแบบ BCT (ตารางที่ 1 และ 2) แล้วพบว่า การผ่าตัดแบบ MRM พบลักษณะของตัวมะเร็งที่มีขนาดใหญ่กว่า มีลักษณะของ Perineural invasion มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (Lymph nodes metastasis) มีผลของ Estrogen receptor เป็นบวก และพบในกลุ่มของมะเร็งชนิด Luminal B มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1) ในส่วนระยะของตัวโรค (Cancer staging) พบว่ากลุ่มที่รับการผ่าตัดแบบ MRM มี T stage 2 และ 3 มากกว่า

ผ่าตัดแบบ BCT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.038, 0.016$) และ N stage 2 ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCT ($P=0.028$) ซึ่งพบว่าการผ่าตัดแบบ BCT มี N stage 0 มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.011$) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ BCT มีการฉายรังสี

รักษาที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.005$) ส่วนอัตราการเกิด Local recurrence และ Distant metastasis นั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันจากการผ่าตัดทั้งสองวิธี ($P = 0.625$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยตามชนิดการผ่าตัด

Characteristics	Total, N (%) N=67	Surgical type		p-value
		MRM, N (%) N=44	BCT, N (%) N=23	
Age (year); mean (\pm SD)	31.9 (\pm 3.1)	32.2 (\pm 3.0)	31.5 (\pm 3.0)	0.789
BMI	23.4 (\pm 6.2)	23.4 (\pm 5.6)	23.5 (\pm 7.2)	0.489
Histologic types				
Invasive ductal carcinoma	60 (89.65%)	40 (90.9%)	20 (86.9%)	0.616
Invasive lobular carcinoma	1 (1.5%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0.466
Invasive mammary carcinoma	4 (5.9%)	1 (2.3%)	3 (13.1%)	0.077
Solid papillary carcinoma	2 (3.0%)	2 (4.5%)	0 (0%)	0.299
Grade				
I	11 (16.4%)	5 (11.4%)	6 (26.1%)	0.122
II	26 (14.9%)	16 (36.4%)	10 (43.5%)	0.379
III	30 (44.7%)	23 (52.2%)	7 (30.4%)	0.088
Tumor size (mm.)	33.6 (\pm 20.1)	37.2 (\pm 23.1)	26.7 (\pm 9.9)	0.021
Perineural invasion	13 (19.4%)	12 (27.2%)	1 (4.3%)	0.024
Lymphovascular invasion	31 (46.2%)	22 (50.0%)	9 (39.1%)	0.396
Lymph node metastasis				
Number (Median)	0	2	0	0.007
Interquartile range (IQR)	0-14	1-12	0-1	
Estrogen receptor positive	53 (79.1%)	38 (86.3%)	15 (65.2%)	0.043
Progesterone receptor positive	48 (71.6%)	34 (77.2%)	14 (60.8%)	0.157
HER2 0	37 (55.3%)	22 (50.0%)	15 (65.2%)	0.464
1+	8 (11.9%)	7 (15.9%)	1 (4.4%)	0.165
2+	14 (20.9%)	10 (22.7%)	4 (17.4%)	0.609
3+	8 (11.9%)	5 (11.4%)	3 (13.0%)	0.618
Luminal A	17 (25.3%)	10 (22.7%)	7 (30.4%)	0.491
Luminal B	38 (56.7%)	29 (65.9%)	9 (39.1%)	0.035
HER2 over expression	2 (3.0%)	0 (0%)	2 (8.7%)	0.114
Triple negative	10 (15.0%)	5 (11.4%)	5 (21.7%)	0.258

ตารางที่ 2 แสดงระยะของโรค การรักษา และการกลับเป็นซ้ำหรือกระจายไปอวัยวะอื่น

Characteristics	Total, N (%) N=67	Surgical type		p-value
		MRM, N (%) N=44	BCT, N (%) N=23	
TNM Staging				
T1	12 (18.0%)	8 (18.2%)	4 (17.4%)	0.096
T2	41 (61.2%)	23 (52.3%)	18 (78.2%)	0.038
T3	14 (20.8%)	13 (29.5%)	1 (4.4%)	0.016
N0	37 (55.2%)	18 (40.9%)	19 (82.7%)	0.011
N1	9 (13.4%)	7 (15.9%)	2 (8.7%)	0.299
N2	13 (19.4%)	12 (27.2%)	1 (4.3%)	0.028
N3	8 (12.0%)	7 (16.0%)	1 (4.3%)	0.165
M0	42 (62.7%)	26 (59.1%)	16 (62.7%)	0.438
M1	25 (37.3%)	18 (40.9%)	7 (37.3%)	n/a*
Neoadjuvant chemotherapy	11 (16.4%)	8 (18.2%)	3 (13.0%)	0.590
Adjuvant chemotherapy	62 (92.5%)	40 (90.9%)	22 (95.6%)	0.082
Hormonal treatment	57 (85.0%)	38 (86.3%)	19 (82.6%)	0.337
Targeted therapy	4 (5.9%)	2 (4.5%)	2 (8.7%)	0.496
Adjuvant radiotherapy	41 (61.2%)	18 (41.8%)	23 (100%)	0.005
Palliative chemotherapy	6 (8.9%)	4 (9.1%)	2 (8.7%)	0.676
Local recurrence and metastasis	26 (38.8%)	18 (40.9%)	8 (34.8%)	0.625

*n/a; not applicable

เมื่อพิจารณาการผ่าตัดแต่ละชนิดกับการเกิด Local recurrence และ Metastasis แล้วนั้น (ตารางที่ 3 และ 4) ในกลุ่มที่ผ่าตัด MRM พบว่าผู้ป่วยที่มี Tumor grade I มะเร็งที่มีขนาดก้อนเล็กกว่า มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า ระยะของโรคน้อยกว่า (T stage 1-2) ไม่พบว่ามี Local recurrence และ Metastasis

ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในกลุ่มที่ผ่าตัด BCT พบว่าผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ จะมี Local recurrence และ Metastasis ที่มากกว่า ซึ่งความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.036$) เมื่อพิจารณาการรักษาเสริมของทั้งสองกลุ่มแล้ว ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยตามชนิดการผ่าตัด และการกลับเป็นซ้ำหรือกระจายไปอวัยวะอื่น

Characteristics	Surgical type					
	MRM, N (%) N=44			BCT, N (%) N=23		
	No LR* and DM [†] N= 26	LR* and DM [†] N= 18	p-value	No LR* and DM [†] N= 15	LR* and DM [†] N= 8	p-value
Age (year); mean (±SD)	32.6(±3.0)	31.5(±3.1)	0.125	32.0(±3.4)	30.6(±1.9)	0.145
BMI	23.9(±5.1)	23.3(±5.4)	0.362	22.9(±8.4)	24.7(±4.6)	0.292
Histologic types						
Invasive ductal carcinoma	24(92.4%)	16(88.8%)	0.698	12(80.0%)	8(100%)	0.175
Invasive lobular carcinoma	0(0%)	1(5.6%)	0.224	0(0%)	0(0%)	n/a
Invasive mammary carcinoma solid papillary carcinoma	1(3.8%)	0(0%)	0.400	3(20.0%)	0(0%)	0.175
solid papillary carcinoma	1(3.8%)	1(5.6%)	0.789	0(0%)	0(0%)	n/a
Tumor size (mm.)	34.6(±20.7)	44.6(±25.0)	0.040	24.1(±9.0)	31.8(±10.2)	0.036
Perineural invasion	5(19.2%)	7(38.9%)	0.150	1(6.7%)	0(0%)	0.455
Lymphovascular invasion	11(42.3%)	11(61.1%)	0.220	7(46.7%)	2(25.0%)	0.311
Lymph node metastasis						
Number (Median)	1	4	0.018	0	1	0.101
IQR	1-9	1-13		0-1	0-3	0.101
Estrogen receptor	22(84.6%)	16(88.9%)	0.684	8(53.3%)	7(87.5%)	0.055
Progesterone receptor	18(69.2%)	16(88.9%)	0.126	7(46.7%)	7(87.5%)	0.437
HER20	15(57.7%)	7(38.9%)	0.602	11(73.3%)	4(50.0%)	
1+	3(11.6%)	4(22.2%)		0(0%)	1(12.5%)	
2+	5(19.2%)	5(27.7%)		2(13.3%)	2(25.0%)	
3+	3(11.5%)	2(11.1%)		2(13.3%)	1(12.5%)	
Luminal A	6(23.1%)	4(22.2%)	0.947	5(33.3%)	2(25.0%)	0.679
Luminal B	17(65.4%)	12(66.7%)	0.632	4(26.7%)	5(62.5%)	0.094
HER2 over expression	0(0%)	0(0%)	n/a	1(6.7%)	1(12.5%)	0.636
Triple negative	3(11.5%)	2(11.1%)	0.965	5(33.3%)	0(0%)	0.065

* LR; local recurrence

[†] DM; distant metastasis[‡] n/a; not applicable

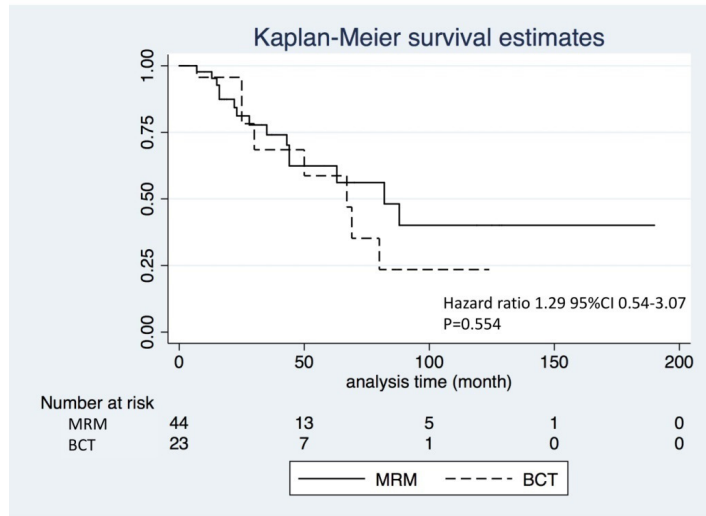
ตารางที่ 4 แสดงระยะของโรคการรักษา และการไม่พบหรือพบ การกลับเป็นซ้ำหรือกระจายไปอวัยวะอื่นของการผ่าตัดแต่ละชนิด

Characteristics	Surgical type					
	MRM, N (%)			BCT, N (%)		
	No LR* and DM [†] N= 26	LR* and DM [†] N=18	p-value	No LR* and DM [†] N=15	LR* and DM [†] N=8	p-value
TNM Staging						
T1	7 (26.9%)	1 (5.6%)	0.031	4(26.7%)	0 (0%)	0.126
T2	15 (57.7%)	8 (44.4%)	0.387	11 (73.3%)	7 (87.5%)	0.432
T3	4 (18.4%)	9 (50.0%)	0.013	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0.601
N0	14 (53.8%)	4 (22.2%)	0.109	14 (93.3%)	5 (62.5%)	0.080
N1	3 (11.5%)	4 (22.2%)	0.340	0 (0.0%)	2 (25.0%)	n/a
N2	7 (26.9%)	5 (27.7%)	0.950	1 (6.7%)	0 (100%)	n/a
N3	2 (7.7%)	5 (27.7%)	0.088	0 (0%)	1 (12.5%)	n/a
Neoadjuvant chemotherapy	3 (11.5%)	6 (33.3%)	0.279	2 (13.3%)	1 (12.5%)	0.955
Adjuvant chemotherapy	25 (96.1%)	3 (16.7%)	0.249	14 (93.3%)	8 (100%)	0.164
Hormonal treatment	23 (88.4%)	15 (83.3%)	0.626	11 (73.3%)	8 (100%)	0.182
Targeted therapy	1 (3.8%)	0 (0%)	0.228	1 (6.7%)	1 (12.5%)	0.636
Adjuvant radiotherapy	12 (46.1%)	7 (38.9%)	0.632	15 (100%)	8 (100%)	n/a
Palliative chemotherapy	0 (0%)	4 (22.2%)	0.086	0 (0%)	2 (25.0%)	0.134

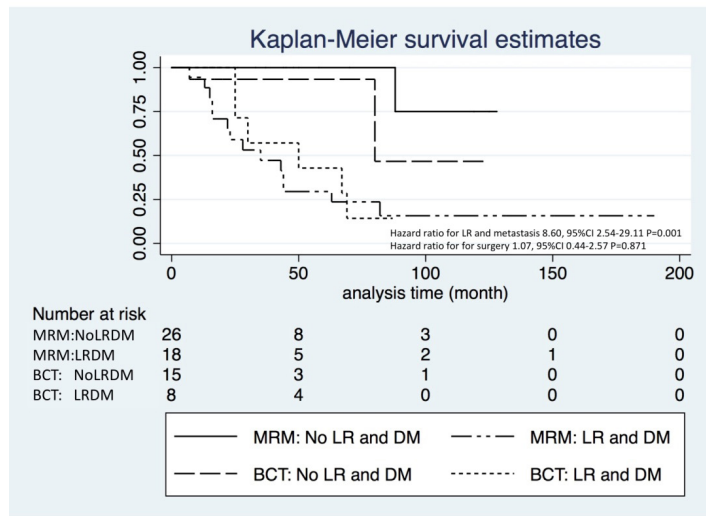
* LR; local recurrence
[†] DM; distant metastasis
[‡] n/a; not applicable

ในการศึกษานี้ มีค่ากลางในการติดตามผู้ป่วยที่ระยะเวลา 41.3 เดือน (Interquartile range; IQR 8-129 เดือน) เมื่อพิจารณาถึงอัตราการรอดชีวิตจากการเปรียบเทียบการผ่าตัดแบบ MRM กับ BCT พบว่าการผ่าตัด MRM มีค่ากลางของการรอดชีวิต (Median survival) 82 เดือน ส่วนการผ่าตัดแบบ BCT มีค่ากลางของการรอดชีวิต 67 เดือน ซึ่งไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.29, 95% C.I. 0.54-3.07, $P = 0.554$) (ภาพที่ 1) เมื่อเปรียบเทียบการผ่าตัดทั้งสองแบบกับการเกิด Local recurrence และ Metastasis พบว่าการผ่าตัดทั้งสองแบบ ไม่มีความแตกต่าง

ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.871$) แต่พบว่าการพบและไม่พบ Local recurrence และ Metastasis จากการผ่าตัดทั้งสองวิธี มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.001$) (ภาพที่ 2) ส่วนค่ากลางของการรอดชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบ MRM ซึ่งไม่พบและพบ Local recurrence และ Metastasis คือ ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากการรอดชีวิตมากกว่าค่ากลางของการรอดชีวิตและ 35 เดือนตามลำดับ และกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบ BCT ซึ่งไม่พบและพบ Local recurrence และ Metastasis คือ 80 เดือนและ 50 เดือนตามลำดับ



ภาพที่ 1 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตของการผ่าตัดแบบ MRM และ BCT



ภาพที่ 2 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตของการผ่าตัดแบบแต่ละชนิดกับการพบและไม่พบการกลับเป็นซ้ำหรือกระจายไปอวัยวะอื่น

วิจารณ์

มะเร็งเต้านมในผู้หญิงอายุน้อยโดยเฉพาะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีนั้นพบได้น้อยมากและพยากรณ์โรคมักมีความรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุมาก^(3,14) การผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีระยะโรคเริ่มต้น โดยทั่วไปแล้วจะพิจารณาในการผ่าตัดรักษาแบบสงวนเต้านมร่วมกับการฉายรังสีรักษาที่เต้านมซึ่งพบว่ามีอัตราการอยู่รอดโดยรวม (Overall survival) เหมือนกับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า (Mastectomy) ใน

ผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ^(6,15,16) ในกลุ่มของ European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)⁽¹⁷⁾ หรือกลุ่มของ St. Gallen Consensus⁽¹⁸⁾ ได้ให้ความเห็นว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุน้อยนั้น การผ่าตัดแบบสงวนเต้านมร่วมกับการฉายรังสีรักษาที่เต้านมสามารถทำได้อย่างปลอดภัย อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุน้อยส่วนใหญ่ยังมีความนิยมทำการผ่าตัดแบบ Mastectomy มากกว่าการผ่าตัดแบบ BCT^(7,10)

ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการผ่าตัด MRM เป็นจำนวนมากกว่า

ในการศึกษานี้ พบว่าการผ่าตัดแบบ MRM มีลักษณะของก้อนมะเร็งขนาดใหญ่กว่า มีลักษณะของ Perineural invasion มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง (Lymph nodes metastasis) โดยที่มี N stage ที่รุนแรงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCT และมีผลของ Estrogen receptor เป็นบวกซึ่งมีความสัมพันธ์กับกลุ่มของมะเร็งชนิด Luminal B มากกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดแบบ BCT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าว บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่มีความรุนแรงกว่ากลุ่มที่ทำ BCT ซึ่งถือว่าเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ MRM จากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา ลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยอายุน้อยนั้น มักมีความรุนแรงและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งการที่มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ หรือมีลักษณะ Perineural invasion ซึ่งทำให้เกิด Local recurrence และ Metastasis มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCT⁽¹⁹⁾ Quan ML และคณะ⁽²⁰⁾ ศึกษาเปรียบเทียบการผ่าตัด Mastectomy กับ BCT พบว่ามีปัจจัยทางพยาธิวิทยาหลายปัจจัยที่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม เช่น ลักษณะของมะเร็ง Grade การมี LVI หรือการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง แต่กลับพบว่า การผ่าตัดทั้งสองแบบนี้ มีผลการรักษาและอัตราการรอดชีพที่ไม่มีมีความแตกต่างกันเช่นเดียวกับการศึกษาของ Jose Vila และคณะ⁽¹¹⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ systematic meta-analysis พบว่าการผ่าตัดแบบ Mastectomy กับ BCT มีผลการรักษาและอัตราการรอดชีพที่ไม่มีมีความแตกต่างกัน ยังขาดข้อมูลทางลักษณะทางพยาธิวิทยา Laurberg T และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาเปรียบเทียบการผ่าตัด Mastectomy กับ BCT และได้มีการติดตามผลระยะยาวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มีอายุน้อย พบว่าการกลับเป็นซ้ำมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการรักษาแบบ BCT และยังคงพบมีการกระจายไปที่อวัยวะอื่นได้มากกว่า จากการศึกษาพบว่า มีลักษณะของการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองและ N staging ที่มากกว่าในกลุ่มที่ทำ MRM เมื่อเปรียบเทียบกับ BCT แต่กลับพบว่ามีอัตราการเกิด Local recurrence และ Metastasis ตลอดจนอัตราการรอดชีพที่ไม่มีมีความแตกต่าง

ต่างกันจากการผ่าตัดทั้งสองวิธี อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่รักษาแบบ BCT ต้องได้รับการฉายรังสีรักษาในผู้ป่วยทุกรายเมื่อเปรียบเทียบการศึกษารักษาการผ่าตัดแต่ละชนิดกับการเกิด Local recurrence และ Metastasis แล้วนั้นพบว่า กลุ่มที่ผ่าตัด MRM มี Tumor grade II-III มะเร็งที่มีขนาดก้อนใหญ่ มะเร็งที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมาก ระยะของโรคที่มากกว่า (T stage 3) พบว่ามี Local recurrence และ Metastasis มากกว่า ส่วนในกลุ่มที่ผ่าตัด BCT พบว่าผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ จะมี Local recurrence และ Metastasis ที่มากกว่า แต่เมื่อพิจารณาที่อัตราการรอดชีพแล้วนั้น การผ่าตัดแต่ละชนิดมีผลไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่พบและไม่พบ Local recurrence และ Metastasis ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมา ปัจจัยที่บอกการเกิด Local recurrence และ Metastasis มักพบในผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคทางพยาธิวิทยาที่รุนแรง^(19,21)

การศึกษานี้มีค่ากลางการติดตามผลการรักษาที่ 41.3 เดือน (IQR 8-129 เดือน) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการติดตามผลที่ยาวนานกว่าการศึกษานี้มาก^(5,12,16) อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วนแต่อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอายุน้อยในช่วงแรกของการรักษานั้น กลับพบว่า มีผลไปในทิศทางเดียวกัน นั่นคือมีอัตราการรอดชีพของการผ่าตัดทั้งสองวิธีที่ไม่มีมีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามลักษณะของมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยอายุน้อยนั้น มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่หลากหลายกันไป (Heterogeneity)^(11,21) ซึ่งอาจต้องมีการติดตามผลการรักษาที่ยาวนานกว่านี้ต่อไป

สรุป

ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอายุน้อย การผ่าตัดแบบ MRM และการผ่าตัดแบบ BCT นั้น มีผลทางการรักษามะเร็งในเรื่องของ Local recurrence และ Metastasis รวมถึงอัตราการอยู่รอดไม่แตกต่างกันในสองวิธี ส่วนปัจจัยทางพยาธิวิทยาที่ทำให้เกิด Local recurrence และ Metastasis พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำ MRM ได้แก่ Tumor grade ขนาดของก้อนมะเร็งรวมถึง T stage 3 การมีมะเร็งที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง

ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำ BCT ได้แก่ ขนาดของก้อนที่ใหญ่ ดังนั้น ผลทางพยาธิวิทยาที่มีผลสำคัญต่อการเลือกพิจารณาการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอายุน้อยเพื่อให้ได้ผลลัพธ์การรักษาที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

- Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004;4(1):1-8
- Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol* 2009;100(3):248-51.
- Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009;4(11):e7695.
- Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009;36(3):237-49.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41.
- Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2015; 150(1):9-16.
- Garcia-Etienne CA, Tomatis M, Heil J, Friedrichs K, Kreienberg R, Denk A, et al. Mastectomy trends for early-stage breast cancer: a report from the EUSOMA multi-institutional European database. *Eur J Cancer* 2012;48(13):1947-56.
- Zhang B, Song Q, Zhang B, Tang Z, Xie X, Yang H, et al. A 10-year (1999-2008) retrospective multi-center study of breast cancer surgical management in various geographic areas of China. *Breast* 2013;22(5):676-81.
- Sinnadurai S, Kwong A, Hartman M, Tan EY, Bhoo-Pathy NT, Dahlui M, et al. Breast-conserving surgery versus mastectomy in young women with breast cancer in Asian settings. *BJS Open* 2018;3(1):48-55.
- Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast* 2015;24(3):175-81.
- Laurberg T, Lyngholm CD, Christiansen P, Alsner J, Overgaard J. Long-term age-dependent failure pattern after breast-conserving therapy or mastectomy among Danish lymph-node-negative breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2016;120(1):98-106.
- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(5):545-63.

14. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS.. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 1):S2-8.
15. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1143-50.
16. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47(4):672-81.
17. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48 (18):3355-77.
18. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2013;8(2):102-9.
19. Miles RC, Gullerud RE, Lohse CM, Jakub JW, Degnim AC, Boughey JC.. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4): 1153-9.
20. Quan ML, Paszat LF, Fernandes KA, Sutradhar R, McCready DR, Rakovitch E, et al. The effect of surgery type on survival and recurrence in very young women with breast cancer. *J Surg Oncol* 2017;115(2):122-30.
21. Laurberg T, Alsner J, Tramm T, Jensen V, Lyngholm CD, Christiansen PM, et al. Impact of age, intrinsic subtype and local treatment on long-term local-regional recurrence and breast cancer mortality among low-risk breast cancer patients. *Acta Oncol* 2017;56(1): 59-67.