

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

การแบ่งประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมที่รับการผ่าตัด
ในโรงพยาบาลมหาสารคาม
Molecular Classification of Operable, non-distant Metastatic Breast
Cancer in Mahasarakham Hospital.

ปกรณ์ เศรษฐ์วิวัฒน์, พ.บ.*

Pakorn Sadkawepat, M.D.*

*กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม ประเทศไทย 44000

*Department of Surgery, Mahasarakham Hospital, Mahasarakham Province, Thailand, 44000

*Corresponding author, Email address: yoshimisipakorn@gmail.com

Received: 10 Feb 2022. Revised: 25 Feb 2022. Accepted: 11 Apr 2022

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญอย่างหนึ่ง มีการศึกษาเรื่องการแยกประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมทั้งในและต่างประเทศ แต่ผลที่ได้ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ และเชื้อชาติ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาการแยกประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมที่รับการผ่าตัด modified radical mastectomy ในโรงพยาบาลมหาสารคาม และพยากรณ์โรคในแต่ละประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านม
- วัสดุและวิธีการ** : รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์ โดยการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วย จำนวน 110 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมที่รับการผ่าตัด ร่วมกับการย้อม immunohistochemistry (ER, PR, HER2, Ki-67) ในโรงพยาบาลมหาสารคาม ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2558
- ผลการศึกษา** : ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิง 110 ราย อายุ 32 - 83 ปี เฉลี่ย 53.9 ± 10.5 ปี ER positive ร้อยละ 61.8 PR positive ร้อยละ 50.9 HER-2 positive ร้อยละ 44.5 Ki-67 ตั้งแต่ ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 70, สถานะปัจจุบันมีชีวิตอยู่ร้อยละ 59.1 เสียชีวิต ร้อยละ 40.9 Overall survival เฉลี่ย $2,082.1 \pm 937.4$ วัน Disease-free survival เฉลี่ย $2,261.2 \pm 904.9$ วัน, 5-year survival ร้อยละ 66.4 พบ Luminal A ร้อยละ 24.5 Luminal B ร้อยละ 40 (Luminal B/HER 2- ร้อยละ 16.4 Luminal B/HER 2+ ร้อยละ 23.6) HER 2- enriched ร้อยละ 20.9 และ Triple negative ร้อยละ 14.5 และพบว่า Overall survival ของแต่ละประเภทมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.001$) โดย Luminal A มีค่าเฉลี่ยของ overall survival สูงที่สุด รองลงมาคือ Luminal B/HER 2+ Luminal B/HER 2- Triple negative และ HER2- Enriched ตามลำดับ
- วิจารณ์และสรุปผล** : พบว่าการแบ่งประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลมหาสารคาม พบประเภท Luminal B มากที่สุด รองลงมาคือ Luminal A, HER 2-enriched และ Triple negative โดย Luminal A มี overall survival ดีที่สุด และ HER 2-enriched มี overall survival แย่ที่สุด
- คำสำคัญ** : การแยกประเภททางโมเลกุล มะเร็งเต้านม โรงพยาบาลมหาสารคาม อัตราการรอดชีวิตรวม ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

ABSTRACT

- Background** : Breast cancer is the most common cancer in general practice. There are many studies of molecular classification in breast cancer but different outcome in each study up on ethnicity and region.
- Objective** : To study molecular classification of breast cancer in Mahasarakham Hospital and prognosis comparison of different molecular subtypes.
- Methods** : Research design is analytic study by retrospective data collection. The 110 patients who were diagnosed with breast cancer underwent modified radical mastectomy with immunohistochemistry stains of ER, PR, HER 2 and Ki-67, between 1st. January 2013 and 31st. December 2015 were reviewed.
- Result** : All patients are women. Age ranges from 32 to 83 years (mean 53.9+/- 10.5 years). ER positive is 61.8%, PR positive is 50.9%, HER-2 positive is 44.5% and Ki-67 ranges from 1% to 70%. Fifty-nine percent are alive and 40.9% are dead. Mean of overall survival is 2,082.1 ±937.4 days, mean of disease-free survival is 2,261.2 ±904.9 days, 5-year survival is 66.4%. Molecular classification show Luminal A is 24.5%, Luminal B is 40% (Luminal B/HER 2- is 16.4%, Luminal B/HER 2+ 23.6%), HER 2-enriched is 20.9% and Triple negative is 14.5% The difference of overall survival of each type is statistically significant. The overall survival of Luminal A is the highest, and overall survival of Triple negative and HER 2-Enriched are lower than luminal type.
- Discussion and conclusion** : This study of molecular classification of breast cancer shows Luminal B is the most common type. The difference of overall survival of each type is statistically significant. The overall survival of Luminal A is highest, and overall survival of HER 2-Enriched is low.
- Keywords** : Molecular classification, Breast cancer, Mahasarakham Hospital, Overall survival, Associated factors.

หลักการและเหตุผล

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ในปีพ.ศ.2563 จากข้อมูลของ Global cancer statistics 2020 พบว่า ในประชากรโลก เพศหญิงพบมะเร็งเต้านมมากที่สุด โดยมีอุบัติการณ์ Age-standardized incidence rate (ASR) เป็น 47.8 ต่อประชากรแสนคน⁽¹⁾ และในประเทศไทยจากสถิติผู้ป่วยมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ.2559 - 2561 พบว่ามะเร็งเต้านมพบบ่อยเป็นอันดับ 1 ของมะเร็งในหญิงไทย โดยมี

อุบัติการณ์ ASR 34.2 ต่อประชากรแสนคน และมีแนวโน้มที่จะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นเรื่อยๆ⁽²⁾

ลักษณะของมะเร็งเต้านมที่ตรวจทางพยาธิวิทยาที่เหมือนกันแต่มีลักษณะการดำเนินโรค ได้แก่ ลักษณะการแพร่กระจาย (metastasis) และการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่เหมือนกัน การศึกษาลักษณะทาง genome และลักษณะทาง transcriptome จึงจำเป็นมากขึ้นเพื่อการตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสม และ

เพื่อผลลัพธ์การรักษาที่ดีขึ้น⁽³⁾ โดย pathological stage และ prognosis stage สัมพันธ์กับ survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³⁾

การศึกษาด้วย high-throughput microarray-based gene expression technology พบว่ามีความหลากหลายของมะเร็งเต้านมและนำไปสู่การจัดประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมโดยแบ่งเป็น 5 ประเภท ได้แก่ Luminal A, Luminal B/ HER 2-, Luminal B/HER 2+, HER 2-Enriched และ Triple negative⁽⁴⁾ และในประเทศไทยมีการศึกษาของ Namprasit และคณะที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ.2562 ซึ่งมีการการจัดประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมเป็น 5 ประเภทเช่นกัน⁽⁵⁾ โดยการแบ่งตามโมเลกุลนี้มีความสำคัญในเรื่องของแผนการรักษาในโรงพยาบาลมหาสารคามและพบว่าสัมพันธ์กับผลลัพธ์การรักษาและการตอบสนองต่อการรักษา

การศึกษาลักษณะทางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมยังมีความแตกต่างแต่ละพื้นที่ การศึกษาที่ประเทศซาอุดีอาระเบีย⁽⁶⁾ พบว่ากลุ่ม Luminal-A อยู่ที่ร้อยละ 3.9, Luminal-B ร้อยละ 16, HER 2-enriched ร้อยละ 17.3, Basal-like ร้อยละ 10 และไม่สามารถจัดกลุ่มตาม St. Gallen Consensus 2011 อยู่ที่ร้อยละ 52.8 การศึกษาในเอเชียพบว่า ในประเทศอินโดนีเซียของ Widodo และคณะพบว่ากลุ่ม Luminal-A อยู่ที่ร้อยละ 38.1 Luminal-B ร้อยละ 16.7 HER 2-enriched ร้อยละ 20.2 และ Basal-like ร้อยละ 25⁽⁷⁾ ในขณะที่ Paramita และคณะพบ Luminal-B มากที่สุดร้อยละ 42.4⁽⁸⁾

ในประเทศไทยมีการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช⁽⁹⁾ พบว่ากลุ่ม Luminal-A อยู่ที่ร้อยละ 59.3 Luminal-B ร้อยละ 12.3 HER 2-enriched ร้อยละ 13.3 และ Basal-like ร้อยละ 15.1 การศึกษาที่เชียงใหม่⁽¹⁰⁾ พบว่ากลุ่ม Luminal subtype มีแนวโน้มสัดส่วนเพิ่มขึ้นในทุกๆ ปี ในขณะที่กลุ่ม HER 2-enriched และ Basal-like มีแนวโน้มลดลง โดยในปีพ.ศ.2556 กลุ่ม Luminal-A อยู่ที่ร้อยละ 55 Luminal-B ร้อยละ 14 HER2-enriched ร้อยละ 14 และ Basal-like ร้อยละ 17 การศึกษาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของ Koonmee

และคณะ ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่นพบว่ากลุ่ม Luminal-B มากที่สุดร้อยละ 44 ในขณะที่อุดรธานีพบ Luminal A มากกว่า⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาการแยกประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลมหาสารคาม และในแต่ละที่ยังมีผลการศึกษาที่แตกต่างกัน จึงเป็นที่มาในการศึกษาเพื่อแยกประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลมหาสารคาม

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design) เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytic study by retrospective data collection) โดยการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยจำนวน 110 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลมหาสารคาม ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2558 และรับการผ่าตัด modified radical mastectomy ร่วมกับการย้อม immunohistochemistry (ER, PR, HER2, Ki-67) โดยในรายที่ผล HER2 เป็น 2+ (equivocal) ไม่ได้ส่งทำ FISH หรือ DISH ต่อ (เนื่องจากข้อจำกัดด้านสิทธิ์การรักษาและค่าใช้จ่ายทำให้ไม่สามารถส่งตรวจในผู้ป่วยบางรายเพิ่มเติม)

โดยคำนวณจำนวนอาสาสมัครจากสูตรเพื่อให้ติดตามอย่างน้อย 5 ปีหลังผ่าตัด (พ.ศ.2561-2563)

$$n \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าสู่โครงการ (Inclusion criteria)

1. ผู้หญิงอายุ 20 ปีขึ้นไปและรับการผ่าตัด modified radical mastectomy
2. ผู้ป่วยที่รับวินิจฉัยมะเร็งเต้านมจากการตรวจทางศัลยพยาธิวิทยา
3. ขึ้นเนื้อได้รับการย้อม Immunohistochemistry (ER, PR, HER-2 และ Ki-67)

เกณฑ์การคัดอาสาศักดิ์ออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่วินิจฉัย Lymphoma, Malignant phyllodes tumor, Soft tissue sarcoma
2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทราบสถานการณ์มีชีวิตอยู่ปัจจุบัน
3. ไม่ได้รับการย้อม Immunohistochemistry (ER, PR, Her-2 และ Ki-67)

การเก็บรวบรวมข้อมูล ข้อมูลที่รวบรวมได้แก่

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ วันที่วินิจฉัยวันผ่าตัด
2. ข้อมูลทางพยาธิวิทยา ได้แก่ Tumor size, Histological type, Histological grade, Number node positive, Number node examination, Molecular subclassification, Lymph-vascular invasion, Resected margin status, Clinical TNM stage, Adjuvant treatment, Endocrine therapy
3. ข้อมูลทาง Overall Survival ได้แก่ สถานะปัจจุบัน วันที่เสียชีวิต วันที่ Distant metastasis วันที่ Recurrent

การแยกประเภททางโมเลกุลโดย Surrogate IHC ตาม St. Gallen Consensus 2011⁽¹²⁾ ASCO/CAP 201⁸⁽¹³⁾ ได้แก่

- Luminal A มีลักษณะ คือ ER+, PR+, HER 2-, Ki-67< ร้อยละ 20
- Luminal B/HER 2+ มีลักษณะ คือ ER+, PR+, HER 2+, Ki-67≥ ร้อยละ 20
- Luminal B/HER 2- มีลักษณะ คือ ER+, PR+, HER 2-, Ki-67≥ ร้อยละ 20
- Her2-Enriched มีลักษณะ คือ ER-, PR-, HER 2+
- Triple negative มีลักษณะ คือ ER-, PR-, HER 2- หรือประเภทเฉพาะ ได้แก่ metaplastic carcinoma, adenoid cystic carcinoma, medullary-like carcinoma และ secretory carcinoma

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis) แปลงรหัสเพื่อป้อนลงฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ และวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม SPSS 22.0 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ร้อยละ ค่าเฉลี่ย SD Odds ratio 95% confidence interval Kaplan-Meier survival curve Overall survival (จะนับตั้งแต่วันที่ ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษา จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยสาเหตุใดๆ) ที่นัยสำคัญทางสถิติ p-value น้อยกว่า 0.05

จริยธรรมการวิจัย ผู้วิจัยดำเนินการปกป้องสิทธิโดยการตรวจพิจารณารับรองจริยธรรมจากโรงพยาบาลมหาสารคาม เลขที่โครงการวิจัย MSKH_REC 65-01-021 ลงวันที่ 7 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2565 โดยยึดหลักเกณฑ์ตามคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki)

ผลการศึกษา**1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย**

การศึกษานี้พบว่าข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งหมด 110 ราย เป็นเพศหญิง อายุ 32 - 83 ปี ช่วงที่เป็นมะเร็งส่วนใหญ่เป็นช่วงช่วง 60 ราย (ร้อยละ 54.5) ช่วงช่วง 50 ราย (ร้อยละ 45.5) Tumor size มีขนาดตั้งแต่ 0.1-16 cm, Histological type ส่วนใหญ่เป็น Invasive ductal carcinoma, NOS, Histological grade; ส่วนใหญ่เป็น Grade 2, Lymph node examination จำนวน 0-27 nodes, Lymph node metastasis จำนวน 0-25 nodes, ER positive ร้อยละ 61.8, PR positive ร้อยละ 50.9, HER-2 positive ร้อยละ 44.5 Ki-67 ตั้งแต่ร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 70 ผู้ป่วยได้รับ chemotherapy ร้อยละ 76.3 ได้รับ radiation ร้อยละ 45.6 สถานะปัจจุบัน มีชีวิตอยู่ร้อยละ 59.1 เสียชีวิตร้อยละ 40.9 Overall survival เฉลี่ย 2,082.1 (± 937.4) วัน Disease free survival เฉลี่ย 2,261.2 (± 904.9) วัน 5-year survival ร้อยละ 66.4 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ปัจจัย	จำนวน (ร้อยละ) (110 ราย)
เพศ	หญิง 110(100.0%)
Histological type	
Invasive ductal carcinoma	103(93.6%)
Invasive lobular carcinoma	3(2.7%)
Mucinous carcinoma	1(0.9%)
Metaplastic carcinoma	1(0.9%)
Invasive papillary carcinoma	1(0.9%)
Secretory carcinoma	1(0.9%)
Histological grade	
Grade 1	5(4.5%)
Grade 2	75(68.2%)
Grade 3	30(27.3%)
ER positive	68(61.8%)
PR positive	56(50.9%)
HER-2 score 0-1+	40(36.3%)
HER-2 score 2+	21(19.2%)
HER-2 score 3+	49(44.5%)
Lymph-vascular invasion	37(33.6%)
Positive resection margin	8(7.3%)
T stage	
T1	19(17.3%)
T2	76(69.1%)
T3	15(13.6%)
N stage	
N0	48(43.6%)
N1	30(27.3%)
N2	15(13.6%)
N3	17(15.5%)
M stage	
M0	110(100.0%)
Pathological stage	
Stage I	12(10.9%)
Stage II	63(57.3%)
Stage III	35(31.8%)
Stage IV	0(0.0%)

2. การแบ่งประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านม

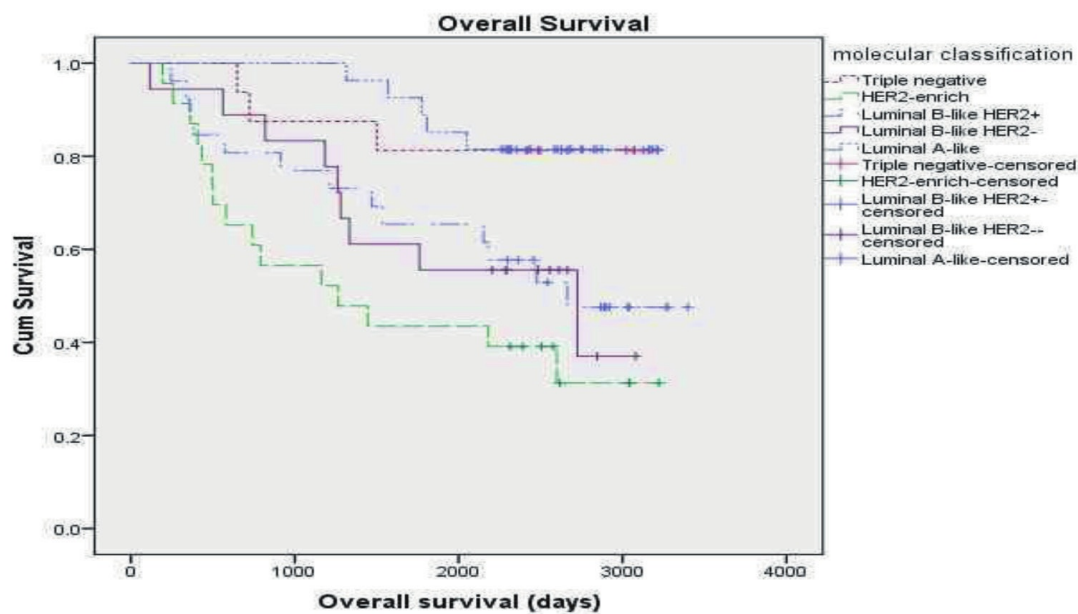
ผลการศึกษานี้พบ Luminal B เป็นส่วนใหญ่ (เมื่อรวมกลุ่ม Luminal B/HER 2- และ Luminal B/HER 2+ เข้าด้วยกัน) และเมื่อวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier survival curve พบว่า Overall survival

ของแต่ละประเภทมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.001$) โดย Luminal A มีค่าเฉลี่ยของ Overall survival สูงที่สุด รองลงมาคือ Luminal B/HER 2+, Luminal B/HER2-, Triple negative และ HER 2-Enriched ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนของประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมและแสดง overall survival ของแต่ละประเภท

ประเภททางโมเลกุล	จำนวน (ร้อยละ) (110 ราย)	Mean of overall survival (วัน)(95% CI)	p-value
Luminal A	27(24.5%)	2,462.94 ± 114.12 (2,706.37-3,155.32)	0.001*
Luminal B/HER2-	18(16.4%)	2,106.94 ± 243.45 (1,629.77-2,584.11)	0.001*
Luminal B/HER2+	26(23.6%)	2,314.04 ± 238.68 (1,846.21-2,781.87)	0.001*
HER2-Enriched	23(20.9%)	1,682.64 ± 256.01 (1,180.86-2,184.42)	0.001*
Triple negative	16(14.5%)	1,792.50 ± 224.31 (1,352.83-2,232.16)	0.001*

* มีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 1 แสดง overall survival ของแต่ละประเภท

3. ความสัมพันธ์ของประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมกับปัจจัยต่างๆ

การศึกษานี้พบว่า ประเภท Lumina A สัมพันธ์กับ Tumor size มากกว่า 2 cm (odds ratio = 0.027, 95% CI 0.073-0.587, p-value = 0.002), N stage (odds ratio = 0.509, 95%CI = 0.034-0.854, p-value = 0.011), Distant metastasis (odds ratio = 0.792, 95% CI = 0.656-0.957, p-value = 0.049)

ประเภท Luminal B/HER 2- สัมพันธ์กับ Lymph-vascular invasion (odds ratio = 3.009, 95% CI = 1.072-8.449, p-value = 0.031)

ประเภท Luminal B/HER 2+ สัมพันธ์กับ Tumor size มากกว่า 2 cm (odds ratio = 1.306, 95% CI = 1.108-1.541, p-value = 0.038)

ประเภท HER 2-Enriched สัมพันธ์กับ N stage (odds ratio = 1.677, 95% CI = 1.110-2.532, P-value = 0.014), Pathological stage (odds ratio = 1.362, 95% CI = 1.137-1.955, p-value = 0.040)

ประเภท Triple negative สัมพันธ์กับ Histological grade (odds ratio = 2.154, 95% CI = 1.022-3.086, p-value = 0.035) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมกับปัจจัยต่างๆ

ปัจจัย	Luminal A	Luminal B/ HER 2-	Luminal B/ HER 2+	HER2-Enriched	Triple negative
Histological grade	OR 1.357 (0.143-12.905), P = 0.790	OR 0.762 (0.078-7.424), P = 0.815	OR 7.149 (0.000-7.150), P = 0.110	OR 1.455 (0.141-15.039), P = 0.753	OR 2.154 (1.022-3.086), P = 0.035*
Age > 60 years	OR 1.253 (0.562-2.795), P = 0.574	OR 1.090 (0.651-0.882), P = 0.882	OR 1.333 (0.506-3.511), P = 0.560	OR 1.293 (0.470-3.553), P = 0.618	OR 1.551 (0.476-5.057), P = 0.455
Tumorsize > 2 cm	OR 0.027 (0.073-0.587), P = 0.002*	OR 4.1325 (0.516-33.150), P = 0.150	OR 1.306 (1.108-1.541), P = 0.038*	OR 1.502 (0.398-5.676), P = 0.546	OR 1.596 (0.577-4.418), P = 0.376
Lymph-vascular invasion	OR 0.518 (0.234-1.632), P = 0.329	OR 3.009 (1.072-8.449), P = 0.031*	OR 1.376 (0.636-2.974), P = 0.407	OR 1.355 (0.524-3.504), P = 0.531	OR 1.521 (0.184-2.063), P = 0.429
T stage	OR 7.222 (0.268-41.143), P = 0.070	OR 0.361 (0.030-4.418), P = 0.343	OR 0.111 (0.011-1.088), P = 0.162	OR 0.375 (0.073-1.923), P = 0.426	OR 3.773 (0.371-37.580), P = 0.517
N stage	OR 0.509 (0.034-0.854), P = 0.011*	OR 1.228 (0.786-1.918), P = 0.367	OR 1.216 (0.821-1.801), P = 0.329	OR 1.677 (1.110-2.532), P = 0.014*	OR 0.316 (0.318-1.081), P = 0.087
Pathological stage	OR 14.933 (0.872-77.642), P = 0.060	OR 1.137 (0.386-3.352), P = 0.816	OR 0.632 (0.246-1.578), P = 0.318	OR 1.362 (1.137-1.955), P = 0.040*	OR 3.556 (0.610-20.727), P = 0.158
Distant metastasis	OR 0.792 (0.656-0.957), P = 0.049*	OR 2.152 (0.741-6.244), P = 0.153	OR 1.422 (0.538-3.761), P = 0.477	OR 1.375 (0.498-3.794), P = 0.538	OR 1.480 (1.455-4.814), P = 0.055

* มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมในแต่ละประเทศ

	ประเทศ	จำนวน ผู้ป่วย	ปีที่ศึกษา	Luminal A	Luminal B	HER 2- enriched	Triple negative
Pakorn	Thailand	110	2013-2015	24.5%	40.0%	20.9%	14.5%
Mehdi et al. ⁽¹⁴⁾	Oman	542	2006-2010	34.7%	15.9%	24.1%	25.3%
Cheng et al. ⁽¹⁵⁾	China	628	2007-2010	46.5%	17.0%	15.0%	21.5%
Fourati et al. ⁽¹⁶⁾	Tunisia	966	2007-2009	50.7%	13.4%	13.4%	22.5%
Carey et al. ⁽¹⁷⁾	California, USA, (African American)	196	1993-1996	47.4%	12.7%	8.2%	31.6%
Carey et al. ⁽¹⁷⁾	California, USA, (non-African American)	300	1993-1996	54.0%	17.3%	5.6%	23.0%
Khinaifis ⁽¹⁸⁾	Saudi Arabia	740	2012-2018	58.5%	14%	11.5%	16%
Widodo et al. ⁽⁷⁾	Indonesia	84	2008-2009	38.1%	16.7%	20.2%	25%
Paramita et al. ⁽⁸⁾	Indonesia	92	2016	7.61%	42.39%	39.13%	10.87%
Chuthapisithet al. ⁽⁹⁾	Thailand	324	2009-2010	59.3%	12.3%	13.3%	15.1%
Sripan et al. ⁽¹⁰⁾	Thailand	382	2013	55%	14%	14%	17%

วิจารณ์

จากการศึกษาแยกประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลมหาสารคาม พบว่ามี Luminal B มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 40 (Luminal B/HER 2- ร้อยละ 16.4 Luminal B/HER 2+ ร้อยละ 23.6) Luminal A ร้อยละ 24.5 HER 2-enriched ร้อยละ 20.9 และ Triple negative ร้อยละ 14.5 จากการศึกษาประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมในแต่ละประเทศ พบ Luminal A มากที่สุดเป็นส่วนใหญ่ เช่นเดียวกับหลายการศึกษาในประเทศไทย⁽⁹⁻¹⁰⁾ ตามที่แสดงในตารางที่ 4 แต่ก็พบว่าในบางพื้นที่เช่นการศึกษาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของ Koonmee และคณะที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่นพบว่ากลุ่ม Luminal-B มากที่สุดร้อยละ 44 ในขณะที่อุดรธานีพบ Luminal A มากกว่า⁽¹¹⁾ ซึ่งในต่างประเทศเช่น อินโดนีเซียในต่างพื้นที่ก็พบผลที่แตกต่างกันเช่น Paramita และคณะ⁽⁶⁾ พบ Luminal B มากที่สุดร้อยละ 42.4 แต่ Widodo และคณะ⁽⁷⁾ พบ Luminal A มากที่สุดร้อยละ 38.1

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าแต่ละประเภททางโมเลกุลมี overall survival ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ James D. Brenton และคณะ⁽¹⁹⁾ รายงานว่าประเภท Lumina A มี overall survival ดีที่สุด ส่วนประเภท HER 2-enriched และ Triple negative มีค่าแย่ที่สุดและการศึกษาของ Robin L.Jones และคณะ⁽²⁰⁾ รายงานว่าประเภท Lumina A มีการพยากรณ์โรคดีที่สุด ในส่วนนี้ประเภท HER 2-enriched และ Triple negative มีการพยากรณ์โรคแย่ที่สุดโดยเหตุผลเนื่องจาก gene ของมะเร็งแตกต่างกัน ทำให้ลักษณะของพฤติกรรมของมะเร็งแตกต่างกัน

ความสัมพันธ์ของประเภททางโมเลกุลกับปัจจัยต่างๆ ดังแสดงในผลการศึกษตารางที่ 3 โดย Luminal A เป็น protective factor กับ tumor size > 2 cm N stage และ distant metastasis ในส่วนของ protective factor กับ tumor size > 2 cm บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ดี ซึ่งมักมาแสดงให้เห็นตั้งแต่ก่อนไม่ใหญ่

จนสามารถตรวจรักษาได้ทันตั้งแต่ระยะแรกๆ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Robin L.Jones และคณะ⁽²⁰⁾ พบว่า Luminal A สัมพันธ์กับ low Histological grade รวมถึงการศึกษาของ Michelle Alizart และคณะ⁽²¹⁾ และ Numprasit และคณะจากประเทศไทย⁽⁵⁾

Luminal-B/HER 2- พบว่าสัมพันธ์กับ Lymphovascular invasion (LVI) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gou-Shiou Liao และคณะ⁽²²⁾ ที่พบมี LVI ในกลุ่ม luminal B และ luminal HER 2 subtype มากที่สุด⁽²²⁾

จากการศึกษา พบว่า HER 2-enriched สัมพันธ์กับ N stage และ pathological stage ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ James D. Brenton และคณะ⁽¹⁹⁾ พบว่าประเภท HER 2-enriched สัมพันธ์กับ high histological grade และ axillary lymph node metastasis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵⁾ ทำให้ในกลุ่มนี้มักมาในระยะท้าย ทำให้เห็นได้ถึงการสอดคล้องกันกับการพบ overall survival ที่แย่สุด ดังแสดงในตารางที่ 2

ส่วน Triple negative จากการศึกษาพบว่าสัมพันธ์กับ histological grade ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Michelle Alizart และคณะ⁽²¹⁾ และมี overall survival ที่ค่อนข้างแย่รองจากกลุ่ม HER 2-enriched (ตารางที่ 2)

โดยในงานวิจัยนี้มีข้อจำกัดดังต่อไปนี้

1. การวิจัยนี้ไม่ได้รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ได้ผ่าตัดจึงทำให้ขาดข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไป
2. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งบางรายที่มีข้อจำกัดในการตรวจจำเพาะเพิ่มเติม และการให้ยารักษาตามแต่ละสิทธิการรักษาที่มีความแตกต่างกันบางส่วน ทำให้ผลการวิเคราะห์และอัตราการรอดชีวิตอาจมีความแตกต่างกันได้
3. งานวิจัยนี้ศึกษาในโรงพยาบาลมหาสารคามเพียงแห่งเดียว อาจจะยังไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรได้ จึงควรศึกษาในวงกว้างต่อไป

สรุป

การศึกษานี้พบว่าการแบ่งประเภททางโมเลกุลของมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลมหาสารคาม พบประเภท Luminal B มากที่สุด รองลงมาคือ Luminal A, HER 2-enriched และ Triple negative โดย Luminal A มี overall survival ดีที่สุด และ HER 2-enriched มี overall survival แย่ที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Rojanamatin J, Ukranun W, Supaattagorn P. Edited. *Cancer in Thailand Vol X*. Bangkok: Rumthai Press; 2021.
3. Aldrees R, Gao X, Zhang K, Siegel GP, Wei S. Validation of the revised 8th AJCC breast cancer clinical prognostic staging system: analysis of 5321 cases from a single institution. *Mod Pathol* 2021;34(2):291-9. doi: 10.1038/s41379-020-00650-4.
4. Geyer FC, Rodrigues DN, Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular classification of estrogen receptor-positive/luminal breast cancers. *Adv Anat Pathol* 2012;19(1):39-53. doi: 10.1097/PAP.0b013e31823fafa0.
5. Numprasit w, Chowchankit I, Chuthapisith S, Warnnissorn M, Imruetaicharoenchoke W. Molecular Subtypes of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Identified by Expression of ER, PR, HER2, and Ki-67. *SMJ* 2019;71(6):432-7. DOI: <https://doi.org/10.33192/Smj.2019.64>
6. Mohamed A, Al-Tamimi Dalal M, Ahmed Ayesha. Molecular classification of breast cancer: An overview with emphasis on ethnic variations and future perspectives. *Saudi J Med Med Sci* 2013;1(1):14. DOI: 10.4103/1658-631X.112908
7. Widodo I, Dwianingsih EK, Triningsih E, Utoro T, Soeripto. Clinicopathological features of Indonesian breast cancers with different molecular subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(15):6109-13. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.15.6109.
8. Paramita S, Raharjo EN, Niasari M, Azizah F, Hanifah NA. Luminal B is the Most Common Intrinsic Molecular Subtypes of Invasive Ductal Breast Carcinoma Patients in East Kalimantan, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(8):2247-52. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.8.2247.
9. Chuthapisith S, Permsapaya W, Warnnissorn M, Akewanlop C, Sirivatanauksorn V, Prasarttong Osoth P. Breast cancer subtypes identified by the ER, PR and HER-2 status in Thai women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(2):459-62. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.2.459.
10. Sripan P, Sriplung H, Pongnikorn D, Bilheem S, Virani S, Waisri N, et al. Clinical subtypes of breast cancer in Thai women: a population-based study of Chiang Mai province *Asian Biomed (Res Rev News)* 2019; 13(1):11-7. DOI 10.1515/abm-2019-0034.

11. Koonmee S, Somintara O, Intarawichian P, Aphivatanasiri C, Sangkhamanon S, Laohawiriyakamol S, et al. Pathum Raksa Project: Addressing Disparity in Breast Cancer Care Through National Innovation in Thailand. *Cancer Manag Res* 2021;13:8737-53. doi: 10.2147/CMAR.S335386.
12. 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 Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-47. doi: 10.1093/annonc/mdr304.
13. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(11):1364-82. doi: 10.5858/arpa.2018-0902-SA
14. Mehdi I, Monem AA, Al Bahrani B, Ramadhan FA. Breast cancer molecular subtypes in oman: correlation with age, histology, and stage distribution - analysis of 542 cases. *Gulf J Oncolog* 2014;1(15):38-48.
15. Cheng HT, Huang T, Wang W, Yue JQ, Shen N, Guo H, et al. Clinicopathological features of breast cancer with different molecular subtypes in Chinese women. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013;33(1): 117-21. doi: 10.1007/s11596-013-1082-2.
16. Fourati A, Boussen H, El May MV, Goucha A, Dabbabi B, Gamoudi A, et al. Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014; 10(2):e69-74. doi: 10.1111/ajco.12034.
17. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21):2492-502. doi: 10.1001/jama.295.21.2492.
18. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2019;49:44-8. doi: 10.1016/j.amsu.2019.11.021
19. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23 (29):7350-60. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3845
20. ones RL, Constantinidou A, Reis-Filho JS. Molecular Classification of Breast Cancer. *Surg Pathol Clin* 2012;5(3):701-17. doi: 10.1016/j.path.2012.06.008
21. Alizart M, Saunus J, Cummings M., Lakhani SR. Molecular classification of breast carcinoma. *Diagn Histopathol* 2012;18(3): 97-103. URL: <https://www.bing.com/search?q=z&form=WNSGPH&q=SW&cvid=64e3c8889acJS&nclid=D6971290331038D42EBB2037667&CAC>
22. Liao GS, Hsu HM,, Chu CH, Hong ZJ, Fu CY, Chou YC, et al. Prognostic role of lymphovascular invasion and lymph node status among breast cancer subtypes. *J Med Sci* 2018;38(2):54. DOI: 10.4103/jmedsci.jmedsci_105_17