



ความชุกและลักษณะการแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมกลุ่มต่าง ที่จำแนกตามคุณสมบัติทางภูมิโนพยาธิวิทยาตามมติการประชุม ที่ St. Gallen ครั้งที่ 12 (ค.ศ. 2011) โดยศึกษาจากผู้ป่วย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

ครรชิต เหลืองสุวรรณ พบ.^{1*}

ชาญยุทธ บัณฑิตวัฒนาวงศ์ พบ.²

¹ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ สำนักงานตำรวจแห่งชาติ

² ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: leungsuwan_kanijit@hotmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้หญิง ถึงแม้ความก้าวหน้าทางการรักษาโรคมะเร็งเต้านมจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย แต่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งก็ยังมีอาการกลับเป็นซ้ำและการกระจายของโรคไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย ซึ่งรักษาได้ยาก การประชุมที่ St. Gallen ครั้งที่ 12 (ค.ศ. 2011) จึงได้กำหนดเกณฑ์การแยกผู้ป่วยตามลักษณะทางภูมิโนพยาธิวิทยาเพื่อใช้ในการทำนายพยากรณ์ของโรคและวางแผนการรักษา การศึกษานี้จึงมุ่งหวังที่จะหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางภูมิโนพยาธิวิทยาดังกล่าวกับพยากรณ์ของโรค

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยรวบรวมผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเต้านมที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2549 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 ทั้งหมด 171 คน เก็บข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับคนไข้ ได้แก่ อายุ ระยะของโรค ลักษณะทางพยาธิวิทยา ขนาดของก้อน การกระจายเข้าระบบหลอดเลือดหรือน้ำเหลือง การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดและชนิดของการผ่าตัด ความสัมพันธ์ระหว่าง intrinsic subtypes กับอวัยวะต่าง ๆ ที่โรคกระจายไป คำนวณโดยใช้ univariate analysis และ logistic regression analysis ความแตกต่างของระยะปลอดโรคระหว่าง intrinsic subtypes คำนวณโดยใช้ Kaplan-Meier survival analysis และ log-rank test

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยทั้งหมด 171 คน 17 คนเป็นระยะที่ 1 (10.1%) 61 คนเป็นระยะที่ 2 (35.6%) 65 คนเป็นระยะที่ 3 (38%) และ 26 คนเป็นระยะที่ 4 (คิด 15.3%) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ luminal A มีการกระจายไปยัง visceral และ non-visceral organs น้อยกว่า subtypes อื่น ๆ luminal B มีการกระจายไปยัง non-visceral organs ได้บ่อยกว่า subtypes อื่น ๆ (OR=2.691; p=0.028) HER2 enriched มีการกระจายไปยัง visceral organs ได้บ่อยกว่า subtypes อื่น ๆ (OR=3.771; p=0.015) เนื่องจากการศึกษานี้มีการติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลาที่ค่อนข้างสั้น (ค่ามัธยฐาน 75 เดือน) จึงไม่สามารถบอกความแตกต่างในเรื่องของระยะปลอดโรคและระยะเวลารอดชีวิตได้ แต่ HER2 enriched มีแนวโน้มที่จะมีการกลับเป็นซ้ำเร็วกว่า subtypes อื่น ๆ

สรุป: การแยกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตามการประชุมของ St. Gallen ครั้งที่ 12 (2011) โดยใช้ลักษณะทางภูมิโนพยาธิวิทยาและระดับของ Ki-67 นั้นสามารถทำนายลักษณะการกระจายของโรคได้ โดย luminal A มีโอกาสกลับเป็นซ้ำน้อยที่สุด luminal B มีโอกาสกระจายไปยัง non-visceral organs บ่อยที่สุด HER2 enriched มีโอกาสกระจายไปยัง visceral organs มากที่สุด การจำแนกประเภทของโรคนี้น่าสามารถใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติ



A Retrospective Study of Prevalence and Metastatic Patterns of Female Breast Cancer Among Immunopathological Subtypes According to St. Gallen 2011 International Expert Consensus in Faculty of Medicine Vajira Hospital

Kanjit Leungsuwan MD.^{1*}

Charnyoot Bunditwatanawong MD.²

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Police General Hospital

² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

* Corresponding author email address: leungsuwan_kanjit@hotmail.com

Abstract

Objective: Breast cancer is one of the world-wide most prevalent cancers in female. Even though recent breakthroughs of breast cancer management leads to decrease in mortality, some patients still suffer from recurrence and metastatic diseases. Like other solid malignancies, metastatic breast cancer is rarely curable. 2011 St. Gallen Internal Expert Consensus initiated the paradigm of stratification of breast cancer patients into intrinsic subtypes in order to predict outcomes and determine proper managements. This study is to verify how useful this stratification is in terms of prognosis.

Methods: We conducted a retrospective descriptive study by collecting data of breast cancer patients treated in Vajira hospital from January 1, 2006 to December 31, 2011 from electronic and manual medical records. There were 171 patients eligible for the study. Baseline characteristics included age, stage at diagnosis, histopathology, tumor size, lymphovascular invasion, history of neoadjuvant chemotherapy, and type of surgery were retrieved and analyzed. Association between intrinsic subtypes and sites of metastases were assessed using univariate and logistic regression analysis. The difference in disease-free survival between intrinsic subtypes was determined using Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test.

Results: Among 171 female breast cancer patients eligible for the study, 17 were stage 1 (10.1%), 61 were stage 2 (35.6%), 65 were stage 3 (38%), and 26 were stage 4 (15.3%). No specific baseline characteristic was associated with more prevalence in any particular subtypes. Luminal A subtype was associated with lower tendency to metastasize to visceral and non-visceral organs. Luminal B subtype was associated with statistically significantly more non-visceral organ metastases (OR=2.691; p=0.028). HER2 enriched subtype was associated with statistically significantly more visceral organ metastases (OR=3.771; p=0.015). Since this study had a rather short period of follow-up time (median follow-up time of 75 months), it could not elicit any differences in either disease-free survival or overall survival, although HER2 enriched subtype tended to recurrent more rapidly than other subtypes.

Conclusion: Stratification of female breast cancer into intrinsic subtypes using only IHC methods and Ki-67 according to St. Gallen 2011 International Expert Consensus can predict the metastatic pattern. Luminal A subtype tends to recur least likely. Luminal B subtype tends to metastasize to non-visceral organs more frequently than other subtypes. HER2 enriched subtype tends to metastasize to visceral organs most frequently. This paradigm of disease stratification is practical for using in clinical practice.

Keywords: breast cancer, recurrence, intrinsic subtypes

บทนำ

มะเร็งเต้านมถือเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญโรคหนึ่งของประเทศไทย ดังจะเห็นได้จากข้อมูลรายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาลฉบับที่ 25 ปี พ.ศ. 2552 ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ¹ พบว่ามะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งในสตรีที่พบมากเป็นอันดับหนึ่ง คิดเป็น 37% ของมะเร็งในสตรีทั้งหมด แม้ปัจจุบันการรักษามะเร็งเต้านม มีความก้าวหน้าไปมากผู้ป่วยส่วนหนึ่งกลับมีการดำเนินโรคที่ลุกลามอย่างรวดเร็วและอาจเสียชีวิตในเวลาอันสั้นแม้จะได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษามาตรฐานแล้ว เหตุผลประการหนึ่งน่าจะเนื่องมาจากมะเร็งเต้านมเป็นโรคที่มีการจำแนกหลากหลาย เพราะมีการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลและองค์ประกอบของเซลล์ที่รวดเร็วและซับซ้อน ด้วยเหตุนี้จึงมีความพยายามในการจำแนกมะเร็งเต้านมให้ละเอียดมากขึ้นเพื่อใช้แนะแนวทางการรักษาและทำนายการพยากรณ์โรคได้แม่นยำมากขึ้น นอกเหนือจากการใช้ผลตรวจทางอิมมูโนโนพยาธิวิทยาแบบเดิม เพียงการตอบสนองต่อฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER), โปรเจสเตอโรน (progesterone receptor, PgR) และ HER2 ปัจจุบันด้วยเทคโนโลยีทางชีววิทยาโมเลกุลที่เรียกว่า complementary DNA microarrays ทำให้แพทย์สามารถจำแนกมะเร็งเต้านมออกเป็นกลุ่มย่อย (intrinsic subtypes) 5 กลุ่มคือ luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2)-enriched, basal-like และ normal breast-like²⁻⁴ จากข้อมูลรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกลุ่ม luminal A มีการพยากรณ์โรคดี ระยะเวลาการดำเนินโรคช้า ถ้ามีการแพร่กระจายมักกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองและกระดูกมากกว่าที่อวัยวะภายใน ส่วนกลุ่ม HER2-enriched มักมีระยะเวลาการดำเนินโรคล้น พบการกำเริบเฉพาะที่ (locoregional relapses) ได้บ่อยรวมถึงพบการแพร่กระจายไปที่อวัยวะภายในได้บ่อยกว่าโดยเฉพาะที่สมอง การรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณผ่าน HER2 ด้วยยา trastuzumab ถือเป็นมาตรฐานการรักษาทั้งในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มแรกและระยะแพร่กระจายสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ กลุ่ม basal-like ก็มีระยะเวลาการดำเนินโรคที่สั้นและพบการกำเริบเฉพาะที่และการกระจายไปที่อวัยวะภายในได้บ่อยเช่นเดียวกัน แต่พบการแพร่กระจายไปที่สมองน้อยกว่า

ปัจจุบันยังไม่มียาที่ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงแก่มะเร็งเต้านมกลุ่มนี้นอกจากเหนือจากเคมีบำบัด ส่วนกลุ่ม luminal B มีลักษณะการแสดงของโรคที่ก้ำกึ่งระหว่างกลุ่ม luminal A และ basal-like⁵⁻⁹ เนื่องจากข้อจำกัดทางการจัดเก็บและเตรียมเนื้อเยื่อเพื่อการตรวจ ราคา และความพร้อมในแง่เทคนิค การตรวจด้วยวิธี microarray จึงจำกัดอยู่ในห้องปฏิบัติการวิจัยเท่านั้น ยังไม่สามารถนำมาใช้เพื่อประโยชน์ทางคลินิกได้ การตรวจด้วยวิธีอิมมูโนโนพยาธิวิทยา (immunohistochemistry) จึงเป็นที่นิยมมากกว่าเพราะอาจใช้เป็นตัวแทนลักษณะการแสดงของยีนที่ตรวจได้ด้วยวิธี microarray การตรวจด้วยวิธีอิมมูโนโนพยาธิวิทยามีราคาที่ถูกกว่า สามารถตรวจได้ที่ห้องปฏิบัติการจุลพยาธิวิทยาทั่วไป ด้วยเทคนิคที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน¹⁰ มติของคณะกรรมการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษามะเร็งเต้านมนานาชาติเมื่อคราวประชุมที่เมือง St. Gallen ในปี ค.ศ. 2011 จึงมีมติให้ใช้ผลการตรวจทางอิมมูโนโนพยาธิวิทยา ได้แก่ ER, PgR, HER2 และ Ki-67 เพื่อจำแนกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมออกเป็นกลุ่มย่อย (intrinsic subtypes)¹¹ แต่ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มย่อยของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทยและลักษณะการเกิดการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย และการพยากรณ์โรคนั้นยังไม่แน่ชัด

ลักษณะผู้ป่วยและวิธีดำเนินการวิจัย

การคัดเลือกผู้ป่วย และการวิเคราะห์ผลการตรวจทางอิมมูโนโนพยาธิวิทยา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ข้อมูลของผู้ป่วยสืบค้นจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และระบบเวชสารสนเทศของโรงพยาบาล สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2549 ถึง 31 ธันวาคม 2554 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อยูในการศึกษามีทั้งสิ้น 171 คน เนื่องจากก่อนหน้า พ.ศ. 2549 การตรวจ HER2 ด้วยวิธีอิมมูโนโนพยาธิวิทยายังไม่เป็นมาตรฐานในการตรวจ การศึกษานี้จะติดตามผู้ป่วยดังกล่าวไปจนกระทั่งถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2556 หรือผู้ป่วยเสียชีวิต ขาดการติดตามการรักษา การศึกษานี้จะบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ชนิดของการจำแนกขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ข้อมูลอิมมูโนโนพยาธิวิทยา อันได้แก่ ER, PR, HER2 และ Ki-67

ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมจนกระทั่งมีการกลับเป็นซ้ำหรือเสียชีวิต (disease-free survival, DFS) วันที่วินิจฉัยมะเร็งเต้านมครั้งแรก คือ วันที่รายงานผลพยาธิวิทยาจากพยาธิแพทย์จากชิ้นเนื้อที่มาจาก การตัดชิ้นเนื้อหรือการผ่าตัดของผู้ป่วย หากไม่มีผลรายงาน อย่างเป็นทางการ ให้ถือว่าวันที่ผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาที่ วชิรพยาบาลเป็นวันที่วินิจฉัยโรค การศึกษานี้จะติดตามผู้ป่วยจนกระทั่งตรวจพบว่าการกลับเป็นซ้ำหรือเสียชีวิต วันที่พบการกลับเป็นซ้ำให้ถือว่าวันที่มีการบันทึกการ รายงานผลทางรังสีวินิจฉัย หรือผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา อย่างใดอย่างหนึ่ง ถ้าไม่มีให้ถือเป็นวันแรกที่มีการรายงานผล ในเวชระเบียน เวลาที่ผู้ป่วยเสียชีวิตสืบค้นจากข้อมูลทะเบียน ราษฎร กระทรวงมหาดไทย โดยการเสียชีวิตให้นับการเสียชีวิตจากทุก ๆ สาเหตุ การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยจนถึง 31 ธันวาคม 2556 การกลับเป็นซ้ำ (recurrence) แยกเป็น การกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะภายใน (visceral metastases) และการกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะอื่น ๆ ที่ไม่ใช่อวัยวะภายใน (non-visceral metastases) เช่น กระดูก ต่อมม้ามเหลือง หรือ ผิวหนัง

การวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐาน ของผู้ป่วย (baseline characteristics) ใช้ Pearson's chi-squared test และใช้ univariate analysis, logistic regression analysis และ Kaplan-Meier survival analysis เพื่อศึกษาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของ intrinsic subtypes กับลักษณะของการกลับเป็นซ้ำ ระยะ เวลาปลอดโรคหรือเสียชีวิต (disease-free survival, DFS) กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

นิยามการจำแนกด้วยวิธีอิมมูโนโนพยาธิวิทยา (Intrinsic subtypes)

ตามการประชุมมะเร็งเต้านม St. Gallen 2011 International Expert Consensus นิยาม luminal A ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ ER และ/หรือ PgR เป็นบวก และ HER2/neu เป็นลบ และ Ki-67 $< 14\%$ luminal B คือ luminal B (HER2/neu negative) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีผล การตรวจ ER และ/หรือ PgR เป็นบวก และ HER2/neu เป็นลบ และ Ki-67 $\geq 14\%$ (หรือ poorly-differentiated carcinoma) หรือ ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ ER และ/หรือ PgR

เป็นบวก และ HER2 /neu เป็นบวก ไม่ว่าจะเป็นระดับ Ki-67 จะเป็นเท่าใด triple-negative หรือ basal-like ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทั้ง ER, PgR, HER2/neu เป็นลบทั้งหมด และ HER2/neu-enriched ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ ER, PgR เป็นลบ แต่ HER2/neu เป็นบวก

ผลการศึกษา

ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2546 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2550 รวมระยะเวลา 5 ปี มีผู้ป่วยหญิงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมรายใหม่ที่ได้รับการรักษาใน โรงพยาบาลวชิรพยาบาล ที่มีผลการตรวจทางอิมมูโนโนพยาธิ วิทยาและรายงานข้อมูลพื้นฐานครบถ้วนจำนวน 171 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 52 ปี (26 – 84 ปี) กลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย กว่า 40 ปี จำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.1 ผู้ป่วยอายุ 40-60 ปี จำนวน 113 ราย คิดเป็นร้อยละ 66 และผู้ป่วย อายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 75 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.8 และระยะของโรคเมื่อเริ่มวินิจฉัยอยู่ในระยะที่ 1 จำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.1 ระยะที่ 2 จำนวน 61 ราย คิดเป็น ร้อยละ 35.6 ระยะที่ 3 จำนวน 65 ราย คิดเป็นร้อยละ 38 และระยะที่ 4 จำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.3 และมีผู้ป่วยที่ไม่มีการบันทึกเรื่องระยะของโรคไว้ทั้งหมด 2 ราย คิด เป็นร้อยละ 1.2 เมื่อจำแนกผู้ป่วยตาม subtypes ไม่พบว่ามี ปัจจัยพื้นฐานใดที่บ่งชี้ว่าจะมี intrinsic subtype ใด subtype หนึ่งมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ผู้เก็บส่งข้อมูลเป็น luminal types โดยประมาณ 30% ของทั้ง luminal A และ B ส่วน HER2 enriched และ triple-negative อยู่ใน สัดส่วนพอ ๆ กัน (ตารางที่ 1)

เมื่อเปรียบเทียบถึงโอกาสของการแพร่กระจายไปยัง อวัยวะต่าง ๆ แยกออกเป็น visceral organ metastases และ non-visceral organ metastases พบว่า luminal A มีโอกาสการแพร่กระจายไปยัง visceral และ non-visceral organ metastases น้อยกว่า subtypes อื่น ๆ luminal B มีโอกาสแพร่กระจายไปยัง non-visceral organ และ มากกว่า subtypes อื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 2.691; $p=0.028$) และ HER2 enriched subtype มีโอกาส แพร่กระจายไปยัง visceral organ และมากกว่า subtypes อื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 3.771; $p=0.015$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1:

ข้อมูลปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ามาในการศึกษา

Characteristics	Immunohistopathological subtypes									
	Luminal A		Luminal B		HER2 ¹ enriched		Triple-negative		Unknown	p-value
Age at diagnosis, years	0.540									
< 40	7	4.1%	5	2.9%	4	2.3%	3	1.8%	0	0%
40-60	29	17%	37	21.6%	24	14%	19	11.1%	4	2.3%
> 60	15	8.8%	11	6.4%	4	2.3%	9	5.3%	0	0%
Stage	0.358									
1	3	1.8%	8	4.7%	2	1.2%	3	1.8%	1	0.6%
2	24	14%	14	8.2%	11	6.4%	11	6.4%	1	0.6%
3	21	12.3%	22	12.9%	10	5.8%	10	5.8%	2	1.2%
4	3	1.8%	9	5.3%	8	4.7%	6	3.5%	0	0%
Unknown	0	0%	0	0%	1	0.6%	1	0.6%	0	0%
Histopathology	0.237									
IDC ²	47	27.5%	52	30.4%	32	18.7%	28	16.4%	4	2.3%
ILC ³	2	1.2%	0	0%	0	0%	3	1.8%	0	0%
Unknown	2	1.2%	1	0.6%	0	0%	0	0%	0	0%
Size	0.881									
≤ 2 cm	11	6.4%	14	8.2%	6	3.5%	6	3.5%	1	0.6%
>2 - ≤ 5 cm	34	19.9%	33	19.3%	21	12.3%	19	11.1%	3	1.8%
> 5 cm	5	2.9%	5	2.9%	3	1.8%	3	1.8%	0	0%
pT4 ⁴	1	0.6%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Unknown	0	0%	0	0%	2	1.2%	2	1.2%	0	0%
LVI ⁵	0.199									
Yes	16	9.4%	20	11.7%	15	8.8%	12	7%	0	0%
No	20	11.7%	16	9.4%	8	4.7%	9	5.3%	4	2.3%
Unknown	15	8.8%	17	9.9%	9	5.3%	10	5.8%	0	0%
Neoadjuvant chemotherapy	0.112									
Yes	25	14.6%	26	15.2%	18	10.5%	10	5.8%	0	0%
No	26	15.2%	27	15.8%	14	8.2%	21	12.3%	4	2.3%
Type of surgery	0.514									
MRM ⁶	41	24%	44	25.7%	29	17%	26	1.8%	3	1.8%
BCS ⁷	10	5.8%	9	5.3%	2	1.2%	5	0.6%	1	0.6%
Unknown	0	0%	0	0%	1	0.6%	0	0%	0	0%

(¹HER2; human epidermal growth factor receptor-2, ²IDC; invasive ductal carcinoma, ³ILC; invasive lobular carcinoma, ⁴pT4; pathological T4, ⁵LVI; lymphovascular invasion, ⁶MRM; modified radical mastectomy, ⁷BCS; breast conservative surgery)

ตารางที่ 2:

โอกาสการแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย

IHC ¹ subtypes	Non-visceral metastasis (OR)	p-value	Visceral metastasis (OR)	p-value
Luminal A	1	0.120	1	0.097
Luminal B	2.691	0.028	1.840	0.244
HER2 ² enriched	2.460	0.076	3.771	0.015
Triple-negative	1.426	0.512	2.571	0.096

(¹IHC; immunohistochemical, ²HER2; human epidermal growth factor-2)

เนื่องจากการศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยด้วยระยะเวลาที่สั้น จึงยังไม่สามารถชี้บ่งความเป็นไปได้ที่การจำแนกผู้ป่วยตามอิมมูโนโนพาทียาจะมีผลในการคาดการณ์ระยะเวลาปลอดโรคและรอดชีวิตได้ เนื่องจากเมื่อจบการติดตามผู้ป่วยที่ 31 ธันวาคม 2556 มีผู้ป่วยเพียง 35 คน (20.5%) เท่านั้นที่เสียชีวิต ถึงแม้ว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม HER2 enriched มีแนวโน้มที่จะมีการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตเร็วกว่า subtypes อื่น ๆ (ตารางที่ 3)

บทวิจารณ์

ข้อมูลจากการศึกษานี้ พบว่าการใช้การจำแนกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธีอิมมูโนโนพาทียาตามข้อกำหนดของ St. Gallen 2011 International Expert Consensus สามารถทำนายความเป็นไปได้ของชนิดการแพร่กระจายของผู้ป่วยได้ โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม luminal B มีความเสี่ยงที่จะมีการกระจายไปที่กระดูก ต่อม้ำเหลืองและผิวหนัง (non-visceral metastases) มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม

intrinsic subtypes อื่น ๆ ในขณะที่กลุ่ม HER2 enriched มีความเสี่ยงที่จะกระจายไปที่อวัยวะตามระบบ เช่น สมอง ปอด ตับ มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Kennecke, H. et al.²¹ ที่จำแนกผู้ป่วยเป็น luminal A, luminal B, HER2 positive triple-negative basal และ triple-negative non-basal พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม HER2 positive มีการกระจายไปที่อวัยวะต่าง ๆ ได้บ่อยที่สุด และมีระยะเวลาปลอดโรคหรือเสียชีวิตสั้นที่สุด ส่วน luminal B มีอุบัติการณ์ของการกระจายไปที่กระดูกค่อนข้างมากใกล้เคียงกับกลุ่ม HER2 positive ดังนั้น การศึกษานี้ดูเหมือนจะให้ข้อมูลที่สอดคล้องกับการศึกษาที่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีที่มีความแม่นยำมากกว่า นอกจากนี้ การศึกษาของ Metzger-Filho, O et al. ซึ่งติดตามผู้ป่วยนานถึง 12.5 ปี ก็ให้ผลสอดคล้องกันว่า ผู้ป่วย luminal B มีแนวโน้มที่จะมีการกระจายไปที่กระดูกเป็นอวัยวะแรกบ่อยกว่า subtypes ชนิดอื่น ๆ²²

ตารางที่ 3:

ระยะเวลาปลอดโรคหรือเสียชีวิต

IHC ¹ subtypes	DFS ² (mo)		
	Median	95%CI	p-value
Luminal A	79	65.005-92.995	0.365
Luminal B	74	66.877-81.123	
HER2 ³ enriched	55	2.335-107.665	
Triple-negative	80	71.178-80.822	

¹IHC; immunohistochemical, ²DFS; disease-free survival, ³HER2; human epidermal growth factor-2

ล่าสุดมีการปรับเปลี่ยนการจำแนกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตามลักษณะทางอิมมูโนโพรไฟล์วิทยาตาม 2013 St. Gallen Internal Expert Consensus โดยให้นิยามว่า luminal A ได้แก่ผู้ป่วยที่มี ER และ PgR เป็นบวก HER2 เป็นลบ และ Ki-67 < 20% ส่วน luminal B ได้แก่ผู้ป่วยที่มี ER เป็นบวก HER2 เป็นลบ และ Ki-67 ≥ 20% หรือ PgR เป็นลบหรือต่ำ (< 20%) และผู้ป่วยที่มี ER เป็นบวก HER2 เป็นบวก ไม่ว่าระดับของ PgR และ Ki-67 จะเป็นเท่าใด ส่วน HER2 overexpression ได้แก่ผู้ป่วยที่มี HER2 เป็นบวก และ ER และ PgR เป็นลบ และ ‘Basal-like’ (triple negative) ได้แก่ผู้ป่วยที่มี ER, PgR และ HER2 เป็นลบทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาสนับสนุนว่าเกณฑ์ใหม่จะสามารถใช้ในการทำนายโอกาสการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้ละเอียดและแม่นยำกว่าของปี 2011

ข้อจำกัด

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง รายละเอียดของข้อมูลจึงอาจไม่ครบถ้วน เพราะต้องอ้างอิงข้อมูลจากเวชระเบียนและเวชสถิติเป็นสำคัญ การตรวจหา HER2 ใช้วิธีทางอิมมูโนโพรไฟล์วิทยาเท่านั้น ไม่ได้ตรวจด้วยวิธี fluorescent in situ hybridization (FISH) ดังนั้นเป็นไปได้ว่า ถ้าหากตรวจด้วยวิธี FISH อาจพบว่าผู้ป่วยที่มี HER2 enriched น่าจะมากกว่านี้

สรุป

การจำแนกผู้ป่วยด้วยวิธีอิมมูโนโพรไฟล์วิทยาตาม St. Gallen 2011 International Expert Consensus สามารถทำนายลักษณะการแพร่กระจายของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้โดยผู้ป่วย luminal A มีความเป็นไปได้ที่จะมีการกลับเป็นซ้ำน้อยที่สุด ส่วนผู้ป่วย luminal B มีความเป็นไปได้ที่จะแพร่กระจายไปยังกระดูก ต่อม้ำเหลือง และผิวหนัง ได้มากกว่าชนิดอื่น ๆ ส่วนผู้ป่วย HER2 enriched มักมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะภายในมากที่สุด และมีระยะเวลาการปลอดโรคหรือเสียชีวิตสั้นที่สุด การจำแนกด้วยวิธีอิมมูโนโพรไฟล์วิทยาสามารถใช้ในการทำนายการดำเนินโรคของผู้ป่วยได้อย่างแม่นยำพอสมควร โดยไม่ต้องใช้วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อน

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก ทุนส่งเสริมวิจัยทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ผู้วิจัยจึงขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ที่สนับสนุนงานวิจัยนี้ และขอขอบคุณรองศาสตราจารย์พิเศษ นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์ ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ที่อนุมัติให้ดำเนินการวิจัยและอนุญาตให้นำเสนอผลการวิจัยฉบับนี้ รวมทั้งขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในด้านต่าง ๆ งานวิจัยนี้สำเร็จด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Uttasara P, Buasom R, Kookiang J, Panjeam P, Chaojatupat P, Raksarat J, et al. Hospital-Based Cancer Registry. Bangkok, Information Technology Division, National Cancer Institute 2010. p. 3-29.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406: 747-52.
3. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 10869-74.
4. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 8418-23.
5. 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: 2492-502.
6. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. Eur J Cancer 2004; 40: 2667-75.

7. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10393-8.
8. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Peterse HL, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-6.
9. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 671-9.
10. 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: 1736-47.
11. Kurebayashi J, Moriya T, Ishida T, Hirakawa H, Kurosumi M, Akiyama F, et al. The prevalence of intrinsic subtypes and prognosis in breast cancer patients of different races. *Breast* 2007; 16: S72-7.
12. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunochemistry. *Breast* 2012; 21: 50-7.
13. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Araqaki A, Lane D, et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 439-48.
14. Newman LA, Griffith KA, Jatoi I, Simon MS, Crowe JP, Colditz GA. Meta-analysis of survival in African American and white American patients with breast cancer: ethnicity compared with socioeconomic status. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1342-9.
15. Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJ, Baum M, Gukas ID, Jatoi I. Racial disparities in breast cancer outcome: insights into host-tumor interactions. *Cancer* 2007; 110: 1880-8.
16. Parise CA, Bauer KR, Caggiano V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 76: 44-52.
17. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho J. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1938-48.
18. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736-50.
19. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7212-20.
20. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1;25(1):118-45
21. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3271-77.
22. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, et al. Patterns of Recurrence and Outcome According to Breast Cancer Subtypes in Lymph-Node Negative Disease: Results From International Breast Cancer Study Group Trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3083-90