

ประเภทของมะเร็งเต้านม

1. Carcinoma Insitu

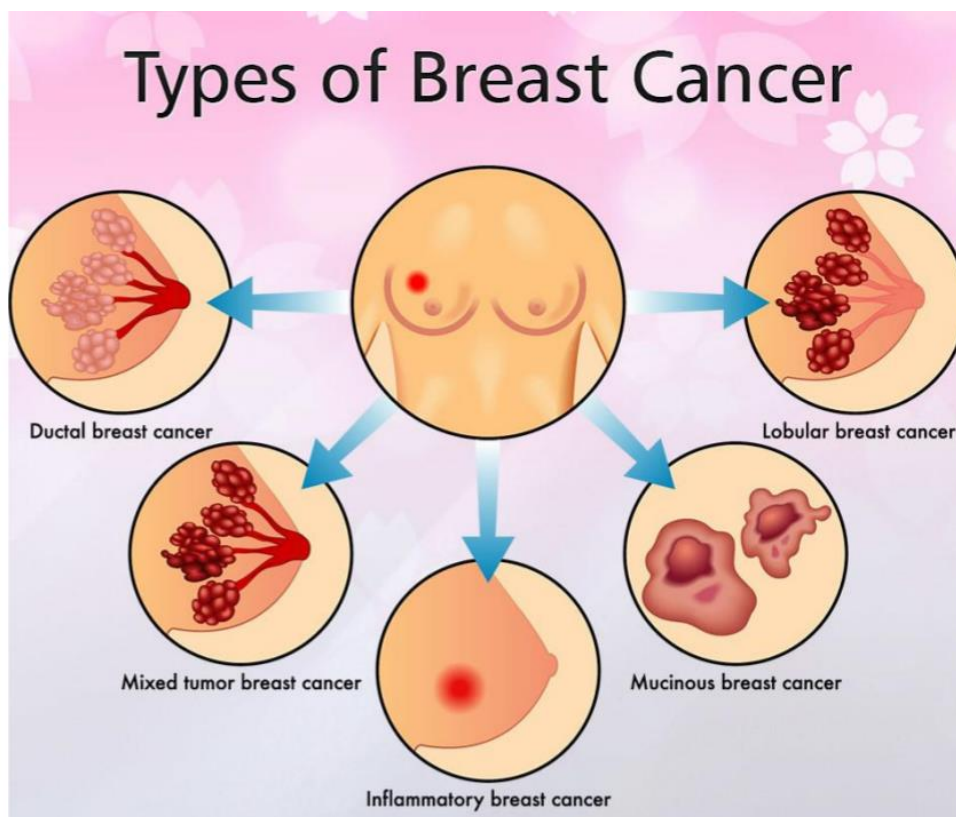
1. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) หรือ intraductal carcinoma เป็น Non invasive หรือ Pre invasive Breast cancer เกิดขึ้นที่ท่อน้ำนม (duct)
2. Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) หรือ Lobular neoplasia ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่ได้ถือว่าเป็นมะเร็ง แต่มีลักษณะเหมือนมะเร็งเต้านม เกิดขึ้นที่ Lobule ของต่อมน้ำนม (Milk producing gland)

2. Invasive Breast Cancer

1. Invasive Ductal Carcinoma เป็นมะเร็งเต้านมที่พบบ่อยที่สุด ประมาณร้อยละ 80
2. Invasive Lobular Carcinoma พบไม่บ่อย ประมาณร้อยละ 10

3. Uncommon Breast Cancer

1. Inflammatory Breast Cancer พบประมาณ 1-5%
2. Paget Disease of the nipple มะเร็งเริ่มจากท่อน้ำนมและลุกลามไปที่ผิวหนังของหัวนม แล้วไปที่ areola พบประมาณ 1-3%
3. Phylloides tumor เกิดที่ connective tissue ของเต้านม ส่วนใหญ่ เป็น benign แต่มีส่วนน้อยที่เป็น Malignant
4. Angiosarcoma พบได้ <1%



WHO Classification of Breast Cancer

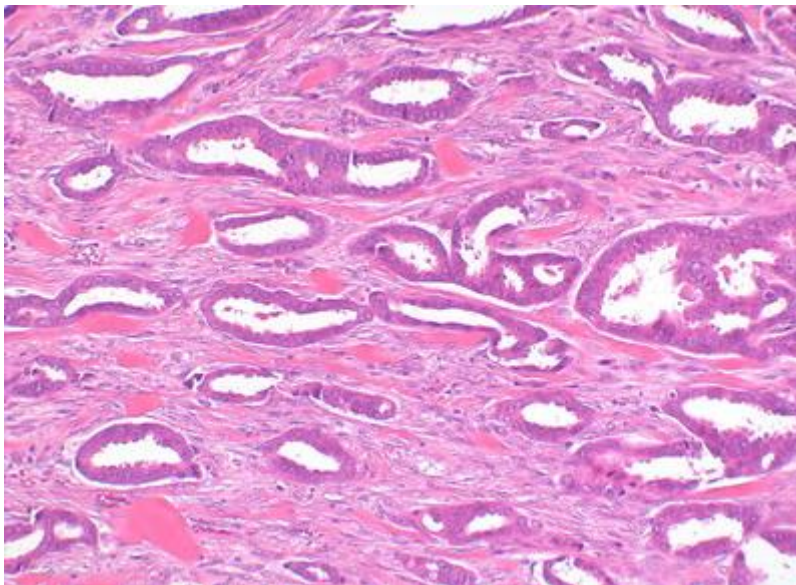
1. Non invasive (In situ)
 1. Intraductal carcinoma
 2. Intraductal papillary carcinoma
 3. Lobular cancer in situ
2. Invasive
 1. Invasive ductal carcinoma - not otherwise specified (NOS)
 2. Invasive lobular carcinoma
 3. Medullary carcinoma
 4. Colloid carcinoma (mucinous carcinoma)
 5. Paget's disease
 6. Tubular carcinoma
 7. Adenoid cystic carcinoma
 8. Invasive comedo carcinoma
 9. Apocrine carcinoma
 10. Invasive papillary carcinoma

การแบ่งกลุ่มเสี่ยง (Risk categories in operated breast cancer) โดยพิจารณาจาก histology สำหรับเรื่องมะเร็งเต้านม จะมีการประชุมผู้เชี่ยวชาญจากทั่วโลกที่เรียกว่า St Gallen (Switzerland) expert consensus โดยการประชุมครั้งที่ 10 เมื่อ March 2007 ได้กำหนดเกณฑ์ในการพิจารณาความเสี่ยงต่อการที่มะเร็งจะกลับซ้ำ (Recurrent) ภายหลังผ่าตัด การดูเซลล์ผ่านกล้องจุลทรรศน์ (บางครั้งต้องใช้วิธีย้อมพิเศษจากเดิม) ว่าเป็นเซลล์อยู่ใน Grade ไດ หรือเห็นคุณลักษณะพิเศษบางชนิด (Extension of peritumoral vascular invasion) หรือการย้อมสีเฉพาะเพื่อดูว่ามี Receptor เฉพาะบางตัว (ER ,PgR,HER2) หรือไม่ จาก Histology ดังกล่าว จะสามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษา กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดีมักจะไม่ค่อยกลับเป็นมะเร็งซ้ำ (Recurrent) ส่วนกลุ่มที่สนองต่อการรักษาไม่ดี ก็มักจะกลับเป็นมะเร็งซ้ำได้มากขึ้น ซึ่งนอกจากจะสามารถทำนายผลการกลับซ้ำแล้ว ยังใช้เป็นแนวทางในการรักษาอย่างสมเหตุสมผลแบบมีข้อมูลเชิงประจักษ์ด้วย

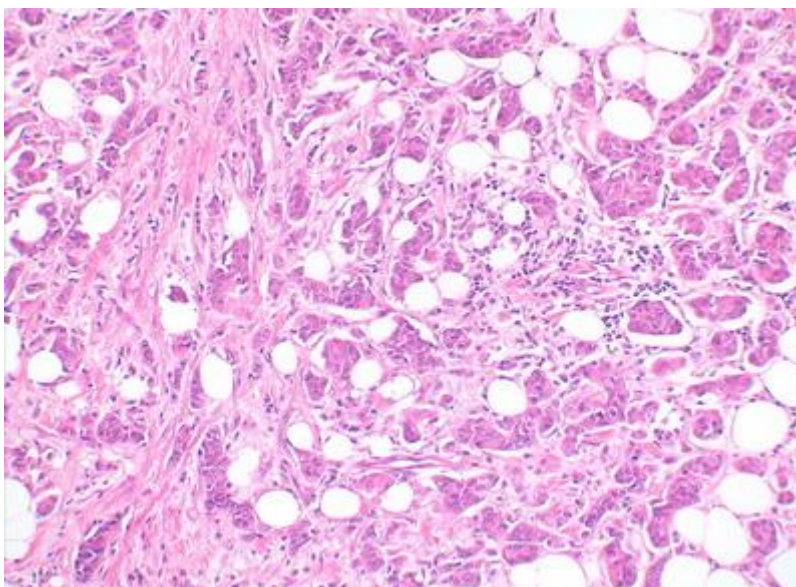
เมื่อตัดชิ้นเนื้อของก้อนที่เต้านม มาย้อมสีและดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ นอกจากจะบอกได้ว่าชิ้นเนื้อที่ตัดมามานั้นเป็นมะเร็งหรือไม่ ยังสามารถระบุความรุนแรงหรือการตอบสนองต่อการรักษา จากรูปร่างลักษณะได้ด้วย โดยสามารถแบ่งเป็น 3 Grade ดังนี้

1. Grade 1: ใน Grade 1, เซลล์มะเร็งมองเหมือนเซลล์ปกติ ส่วนใหญ่จะเจริญเติบโตช้า กลุ่มนี้เรียกว่า "Low Grade" หรือ "Well Differentiated"
2. Grade 2: ใน Grade 2, เซลล์มะเร็งจะไม่เหมือนเซลล์ปกติ โดยเซลล์จะติดกันและเจริญเติบโตเร็วกว่าเซลล์ปกติ กลุ่มนี้เรียกว่า Intermediate/Moderate Grade or Moderately Differentiated

3. Grade 3: ใน Grade 3 เซลล์มะเร็งมีรูปร่างไม่เป็นระเบียบ และเซลล์ติดกันมีการเจริญเติบโตเร็วมาก กลุ่มนี้เรียกว่า High Grade or Poorly Differentiated



H&E stained section of a well differentiated breast cancer with a tubular pattern. This was graded as a SBR score = 3 and a Grade I/II. (20X)

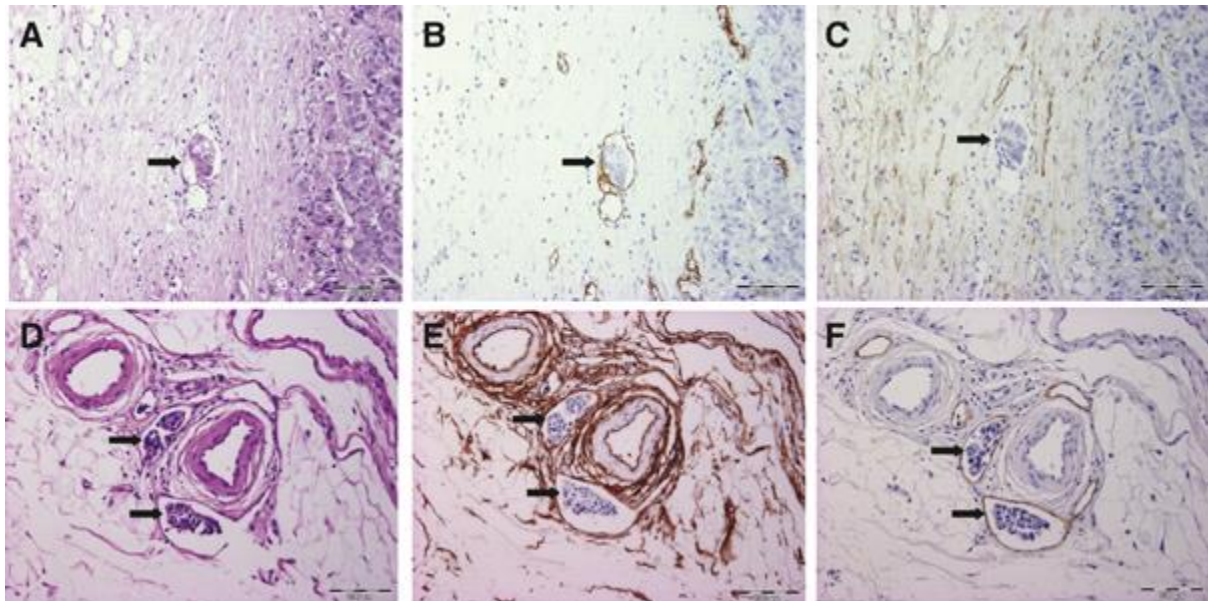


H&E stained section of a poorly differentiated, infiltrating breast cancer. Note the infiltration of the fat by small nests of tumor cells. This was graded as a SBR score = 8 and a Grade III. (20X)

Extensive Peritumoral Vascular Invasion

การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองนั้น ผลการรักษาจะแย่กว่าในกลุ่มที่ไม่ได้แพร่กระจาย สำหรับในรายที่มะเร็งยังไม่แพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองนั้น เราสามารถแยกได้ว่ากลุ่มไหนมีความเสี่ยงที่โรคจะกลับซ้ำมากกว่าได้ โดยนำไปย้อมด้วยวิธีพิเศษที่เรียกว่า histological immunohistochemical staining เพื่อดูลักษณะเฉพาะว่ามี เซลล์มะเร็งที่แพร่ไปยังเส้นเลือดหรือทางเดินน้ำเหลือง (Emboli ของมะเร็ง) อยู่กี่ก้อนมะเร็งอย่างน้อย 2 blocks หรือไม่ ถ้ามีจะเรียกว่า

มีการแผ่ขยายของเส้นเลือดเข้าไปรอบๆ ก้อนมะเร็ง (Extensive Peritumoral Vascular Invasion) ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะมีความเสี่ยงต่อการกลับซ้ำมากกว่า แต่ถ้ามีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้ว Extensive Peritumoral Vascular invasion ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการ Recurrent (St Gallen 2007)



ภาพนี้เป็นภาพจาก ุBJC (British journal of cancer) จากรูปเป็นการย้อมที่เรียกว่า histological and immunohistochemical stainings เพื่อที่จะแยกความแตกต่างระหว่าง แถวบน slide A,B,C เป็นการแผ่ขยายเข้าไปรอบเซลล์มะเร็งของเส้นเลือด (Blood Vessel invasion หรือ BVI) ส่วนแถวล่าง slide D,E,F เป็นการแผ่ขยายเข้าไปรอบเซลล์มะเร็งของทางเดินน้ำเหลือง (Lymph Vessel invasion หรือ LVI) โดย

1. ลูกศรสีดำคือ เซลล์มะเร็งที่อยู่ในเส้นเลือดหรือทางเดินน้ำเหลือง (Tumour cell emboli)
2. slide A and D : ซึ่งย้อมด้วย HE staining แสดงให้เห็นว่าการแผ่ขยายของเส้นเลือดเข้าไปรอบตัวมะเร็ง (Vascular invasion)
3. Slide B and E : ซึ่งย้อมด้วย CD34 staining จะเห็น Endothelium ทั้งของ เส้นเลือด blood (C) และทางเดินน้ำเหลือง lymph (F) ติดสี
4. Slide E : ซึ่งย้อมด้วย CD 34 Stain จะเห็นว่า Normal breast stromal cells จะติดสีด้วย
5. Slide E and F : ซึ่งย้อมด้วย D2-40 staining, จะเห็นว่า endothelium ของ LVI (slide E) ติดสี แต่ Endothelium ของ BIV (slide B) ไม่ติดสี
6. Desmoplastic stromal cells are also D2-40 positive (C)
7. แม้ว่า LVI และ BVI จะมีความสัมพันธ์กับ intratumourally ($P=0.02$), แต่ peritumoural LVI เท่านั้นที่สัมพันธ์กับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ($p_{\text{peri}}=0.002$). ส่วน BVI ไม่มีความสัมพันธ์

การแบ่งกลุ่มเสี่ยงด้วยพิจารณาจาก Receptors Status

เซลล์จะมี Receptor อยู่ที่ Surface , Cytoplasm และ Nucleus การทำงานของฮอร์โมนกระทำโดยไปจับกับ Receptors เหล่านั้น และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ สำหรับเซลล์ของมะเร็งเต้านมนั้น ได้มีการศึกษาเพื่อหาว่ามี

receptor ตัวใดบ้างที่มีผลต่อการรักษา และก็พบว่า บางเซลล์ก็จะมี Receptors เหล่านั้นและบางเซลล์ก็ไม่มี โดย Receptors ที่พบในเซลล์มะเร็งเต้านม ที่มีผลต่อการรักษาประกอบด้วย

1. Estrogen Receptor (ER) ถ้ามี Estrogen Receptor จะเรียกว่า ER + ve ถ้าไม่มีเรียก ER - ve
 2. Progesterone Receptor (PgR) ถ้ามี Progesterone Receptor จะเรียกว่า PgR + ve ถ้าไม่มีเรียก PgR- ve
 3. Human Epidermal Growth factor Receptor หรือ HER2 Receptor ถ้ามี HER2 Gene ที่สามารถสร้างโปรตีน เรียกว่า HER2 Receptor เรียก HER2 + ve ถ้าไม่มี HER2 Receptor เรียกว่า HER2 -ve (ดูรายละเอียดในการพิจารณา HER2 +ve)
- ** ถ้าไม่มี Receptors ทั้ง 3 ชนิด จะเรียกว่า Triple Negative

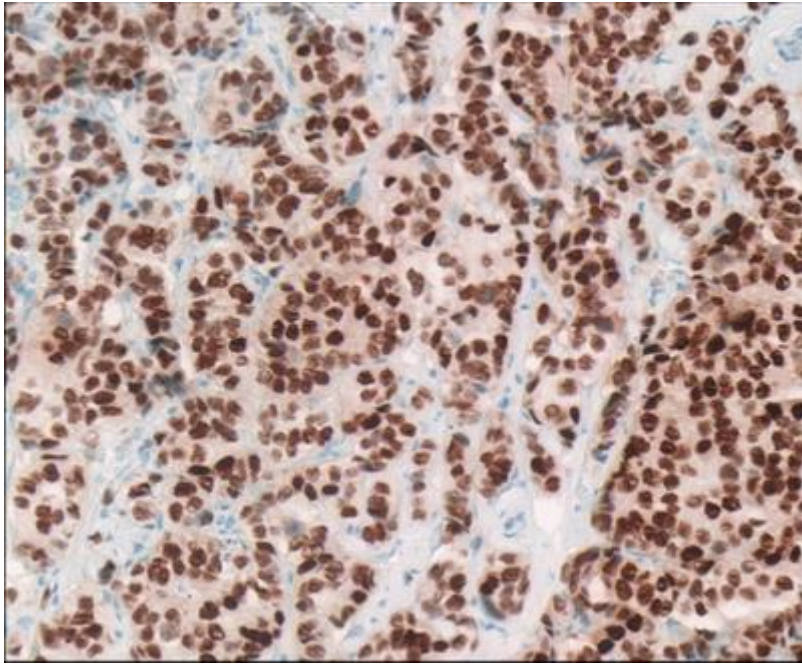
ถ้าสามารถทราบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมี Receptor Status เป็นประเภทใดแล้ว นอกจากจะสามารถทำนายความรุนแรง (ในกรณีที่ไม่ได้รับการรักษาเฉพาะ) แล้ว ยังสามารถที่จะกำหนดแนวทางการรักษาด้วย เช่น ในรายที่ ER, PgR +ve ก็ควรได้ยาเพื่อต้าน Estrogen ในกรณีที่ HER2 +ve ก็ควรได้ยาที่ต้าน HER2 ซึ่งจะส่งผลให้การรักษาดีขึ้นกว่าการให้ chemotherapy อย่างเดียว ภายหลังการผ่าตัดและหรือ การฉายแสง

Estrogen Receptor

การตอบสนองต่อระบบต่อมไร้ท่อ (Categories of endocrine Responsiveness) สามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่มดังนี้

1. Highly Endocrine Responsive (เมื่อก่อนเรียกกลุ่มนี้ว่า Endocrine responsive) มะเร็งกลุ่มนี้จะมี Receptors ของ Estrogen และ progesterone ในเซลล์ส่วนใหญ่ ซึ่งสามารถเห็นได้เมื่อย้อมด้วยวิธีการทาง Immunohistology
2. Incomplete Endocrine Responsive (เมื่อก่อนเรียกกลุ่มนี้ว่า Endocrine response uncertain) โดยจะพบว่ามีจำนวนเซลล์ที่มี Receptors อยู่ในระดับต่ำ
3. Endocrine non Responsive กลุ่มนี้จะไม่พบทั้ง Estrogen & Progesterone receptors ในเซลล์มะเร็ง

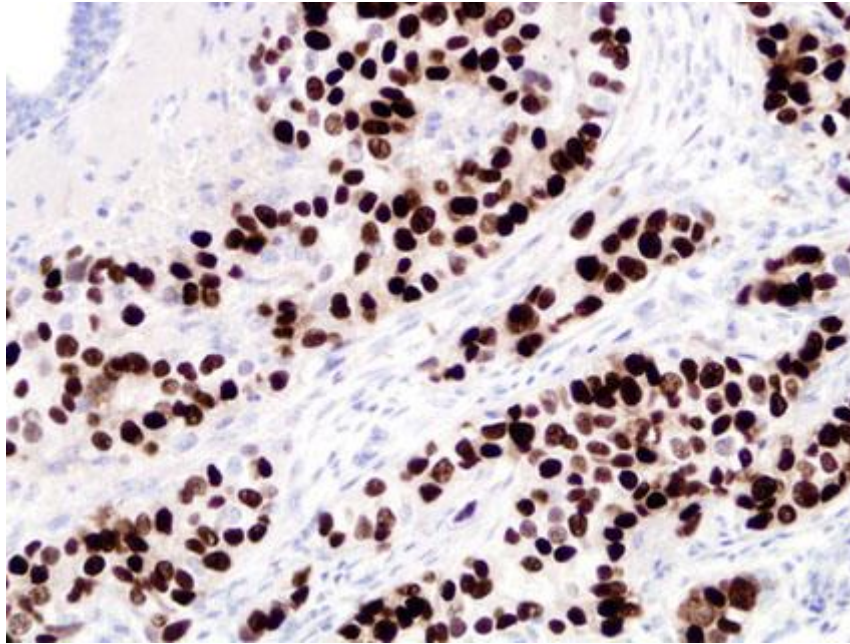
การที่เซลล์มะเร็งมี ER และ PgR จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ไม่มี ER และ PgR เนื่องจากสามารถที่จะให้ยาที่ไปจับกับ Receptors เพื่อไม่ให้ Estrogen ไปจับ ER ที่เรียกว่า Estrogen Receptor antagonist เช่นยา Tamoxifen หรือ ยาที่จะไปยับยั้ง Enzyme กระบวนการ Aromatization เพื่อไม่ให้ Androgen hormone เปลี่ยนไปเป็น Estrogen hormone จะทำให้ผลการรักษาดีขึ้น



1. ภาพนี้ได้รับความอนุเคราะห์จาก Ronald S. Weinstein, M.D., University of Arizona. โดยการย้อม Estrogen Receptors ด้วยวิธีการทาง immunohistochemistry
2. ภาพแสดง Estrogen receptor-positive breast cancer ซึ่งได้จากชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด viewed as a DMetrix virtual slide
3. นิวเคลียสของเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่จะติดสีน้ำตาลเข้ม ซึ่งบ่งบอกถึงการให้ผลบวกต่อการตรวจ Estrogen Receptor
4. ผลการศึกษา Estrogen receptor จะสามารถทำนายผลการรักษา และการเลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน

Progesterone Receptor (PgR)

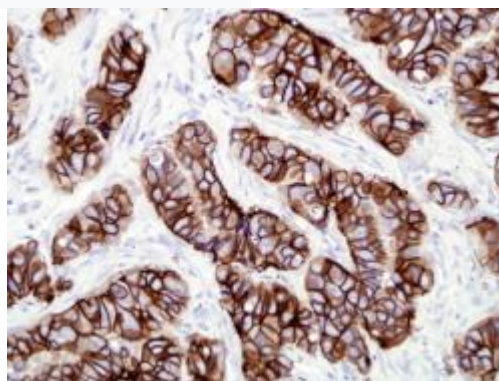
Progesterone Receptor มักจะไม่กล่าวเดี่ยวๆ แต่มักจะพูดรวมกับ Estrogen Receptors และผลของ ER และ PR มักจะไปด้วยกัน นั่นคือ ถ้า ER +ve PgR มักจะ +ve ด้วย และถ้า ER -ve PgR ก็มักจะ -ve ด้วย



1. ภาพนี้เป็น manual examination of the digital slide of formalin-fixed, paraffin-embedded normal and neoplastic tissue immunohistochemically stained for PR on a computer monitor
2. วัตถุประสงค์ของการย้อมแบบนี้เพื่อให้นักพยาธิวิทยา สามารถที่จะค้นหาทั้ง Progesteron Receptor
3. การทราบว่าเซลล์มะเร็งมี Progesterone Receptors หรือไม่ จะทำให้สามารถทำนายผลการรักษามะเร็งเต้านมของผู้ป่วย มะเร็งเต้านม อีกทั้งใช้กำหนดแนวทางในการรักษา

HER2 Gene & HER2 Receptor

ประมาณ 20-30 % ของมะเร็งเต้านม จะมี HER2 Over Expression หรือ +ve โดย ถ้า HER2 Receptor +ve โดยปกติถ้า HER2 +ve จะมีการพยากรณ์โรคแยกว่า เนื่องจาก HER2 Receptor จะถูกกระตุ้นจาก Growth factor ทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวเร็วขึ้น แต่ปัจจุบันมียาที่จะไปจับกับ HER2 Receptor ได้แก่ยา Trastuzumab (Herceptin) ซึ่งเป็น Monoclonal Antibody ทำให้ผลการรักษาดี แต่ยาดังกล่าวยังมีราคาแพง



เกณฑ์ในการประเมินว่า HER2 +ve

1. IHC Staining >30% of tumor cells หรือ

2. พิจารณาจาก gene amplification โดยใช้ FISH (Fluorescence in situ hybridization : ratio of HER2 gene copies to chromosome 17 centromeres >2.2) หรือ CISH (Chromogenic in situ hybridization : more than 6 HER2 signal per cell)
3. เพราะฉะนั้นในรายที่ staining Borderline (2+) ให้ confirm ด้วย FISH หรือ CISH เพื่อดู gene amplification

การประเมินความเสี่ยงต่อการ Recurrent

Low Risk Node Negative และพบเงื่อนไขดังต่อไปนี้ทุกข้อ ได้แก่

1. ขนาดของก้อน ≤ 2 ซม. และ
2. Grade 1 และ
3. ไม่มี Extensive Peritumoral vascular Invasion และ
4. ER และ/หรือ PgR Expressed (+ve)
5. HER2 -ve
6. อายุ ≥ 35 ปี

Intermediate Risk

1. Node Negative และ พบเงื่อนไขดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่
 1. ขนาดของก้อน > 2 ซม. หรือ
 2. Grade 2-3 หรือ
 3. มี Extensive Peritumoral vascular Invasion หรือ
 4. ER และ PgR Absent (- ve) หรือ
 5. HER2 +ve
 6. อายุ < 35 ปี
2. Node Positive (1-3 involved Nodes) และ
 1. ER และ/หรือ PgR expressed (+ ve) และ
 2. HER2 -ve

High Risk

1. Node Positive (1-3 involved nodes) และ
 1. ER และ PgR Absent (-ve) และ
 2. HER2 + ve
2. Node Positive (≥ 4 involved Nodes)