

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม

บรรณาธิการ

อาคม ชัยวิระวัฒนะ

เสาวคนธ์ ศุภโยธิน

วิรุฒิ อิมสำราญ

ธีรวิทย์ คุณะเปรมะ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม

บรรณาธิการ

อากม ชัยวีระวัฒน์
เสาวคนธ์ สุกรโยธิน
วีรวุฒิ อิ่มสำราญ
ธีรวุฒิ คูหะเปรมะ

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 1,500 เล่ม

จำนวนหน้า 123 หน้า

สถานที่ติดต่อ กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0-2354-7025 ต่อ 2205

โทรสาร : 0-2644-9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-974-422-672-3

พิมพ์ที่

บริษัท โนลิติกการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0-2424-8715 โทรสาร. 0-2879-7082

คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทย การจัดทำแนวทางฯ ฉบับนี้เป็นฉบับที่ 3 ซึ่งได้ทบทวนและปรับปรุงให้ทันสมัย ทุก 2 ปี ตามการเปลี่ยนแปลงขององค์ความรู้ เทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทย โดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งเต้านมหลายสาขาวิชาชีพ ดังเช่น ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย และสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง การใช้แนวทางฯ ฉบับนี้ใช้สำหรับสถานพยาบาลที่บุคลากรและทรัพยากรมีขีดความสามารถครบถ้วน และไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับการรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยรวมได้ ให้แต่ละสถานพยาบาลพิจารณาจัดทำแนวทางการรักษาให้เหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้นๆ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติจึงไม่อาจใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมายได้

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ ฉบับนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทยต่อไป

คณะทำงาน

ตุลาคม 2555

สารบัญ

	หน้า
Flow chart แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม	1
แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย	21
แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม	23
แนวทางการรักษามะเร็งเต้านม	
• อาการคลำได้ก้อนที่เต้านม (Breast mass)	31
• สารคัดหลั่งออกทางหัวนม (Nipple discharge)	34
• อาการเจ็บบริเวณเต้านม (Mastalgia)	36
• แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด	38
แนวทางการรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม	44
แนวทางการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก	54
แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย	70
แนวทางปฏิบัติทางพยาธิวิทยา มะเร็งเต้านม	
• แผนภูมิการเตรียมและการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา	83
• แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา	88
• แนวทางการอ่านเซลล์วิทยาและรายงานผลสิ่งเจาะดูจากเต้านม อย่างเป็นระบบ	91
• แนวทางการตัดชิ้นเนื้อ wide excision	97
• แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดทั้งเต้านม (mastectomy)	98

	หน้า
• แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้	103
• หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล ER และ PgR	105
• หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล HER2 ของมะเร็งเต้านม	108
• หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล Ki-67 ของมะเร็งเต้านม	112
รายนามคณะผู้จัดทำ	114

ชนิดของคำแนะนำ (Categories of Consensus)

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการจัดทำคู่มือแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่คณะทำงานฯ ได้จัดทำขึ้นนั้น ยึดถือ พื้นฐานจากการศึกษา วิจัย และความเห็นพ้องของคณะผู้เชี่ยวชาญ โดยชนิดของคำแนะนำประกอบด้วย 2 ส่วนประกอบ ที่สำคัญ คือระดับความมั่นใจของหลักฐาน (strength of evidence) และระดับความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของ คณะผู้เชี่ยวชาญ ดังนี้

ชนิดของคำแนะนำ	คุณภาพของหลักฐาน	ระดับความเห็นหรือฉันทามติของคณะผู้เชี่ยวชาญ
1	สูง	ทิศทางเดียวกัน
2A	ต่ำกว่า	ทิศทางเดียวกัน
2B	ต่ำกว่า	ไม่ไปในทิศทางเดียวกัน
3	ไม่มี	มีความเห็นขัดแย้งมาก

ชนิดคำแนะนำ 1 : คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานคุณภาพสูง (เช่น จาก randomized clinical trials หรือ meta-analysis) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน โดยผู้เชี่ยวชาญส่วนมาก สนับสนุนคำแนะนำนี้ และอาจมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านไม่ออกความเห็น

ชนิดคำแนะนำ 2A : คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพ ที่ต่ำกว่าชนิดคำแนะนำ 1 (เช่น จาก การศึกษา phase II หรือการศึกษาชนิด cohort ขนาดใหญ่ หรือประสบการณ์ผู้เชี่ยวชาญหรือ retrospective studies จากประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยจำนวนมากของผู้เชี่ยวชาญ) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน

ชนิดคำแนะนำ 2B : คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำกว่า 1 หรือ 2A และคณะผู้เชี่ยวชาญ มีความเห็นไม่ไปในทิศทางเดียวกัน ว่าคำแนะนำนี้ควรนำไปใช้ คำแนะนำนี้หลักฐาน ไม่สามารถสรุปได้โดยแต่ละสถาบันอาจมีวิธีการรักษาแตกต่างกันได้ ถึงแม้ความเห็น ของคณะผู้เชี่ยวชาญไม่ไปในทิศทางเดียวกัน แต่ไม่มีความเห็นที่ขัดแย้งกันอย่างมาก ดังนั้นชนิดคำแนะนำ 2B ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมอาจสามารถเลือกวิธีปฏิบัติได้มากกว่า 1 วิธีขึ้นกับหลักฐานทางคลินิกที่มี

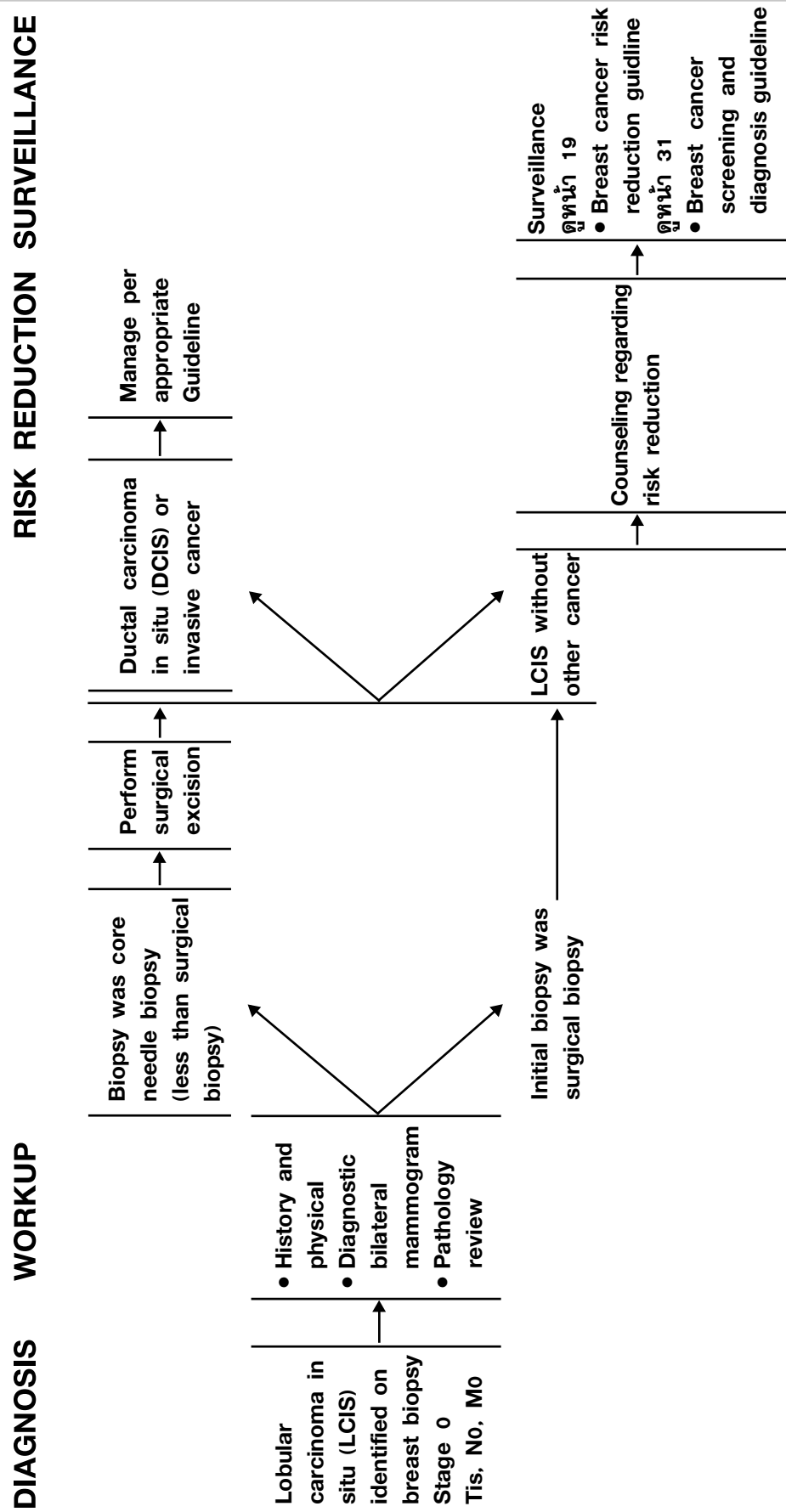
ชนิดคำแนะนำ 3 : คำแนะนำระดับนี้คณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นขัดแย้งมากซึ่งคำแนะนำระดับ 3 นี้ต้องมี ผู้เชี่ยวชาญ มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คน เห็นพ้องในคำแนะนำความขัดแย้งในความเห็น หรือ คำแนะนำนี้อาจเกิดจากหลักฐานที่ได้นั้นยังไม่ได้มีการเปรียบเทียบ โดย randomized trial ดังนั้นชนิดคำแนะนำระดับ 3 ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมควรพิจารณาข้อมูลในบทความ ซึ่งจะกล่าวถึงความคิดเห็นที่แตกต่างกัน

หมายเหตุ โดยคำแนะนำจะเป็นชนิดแนะนำ 2A ยกเว้นจะระบุไว้เป็นชนิดอื่น

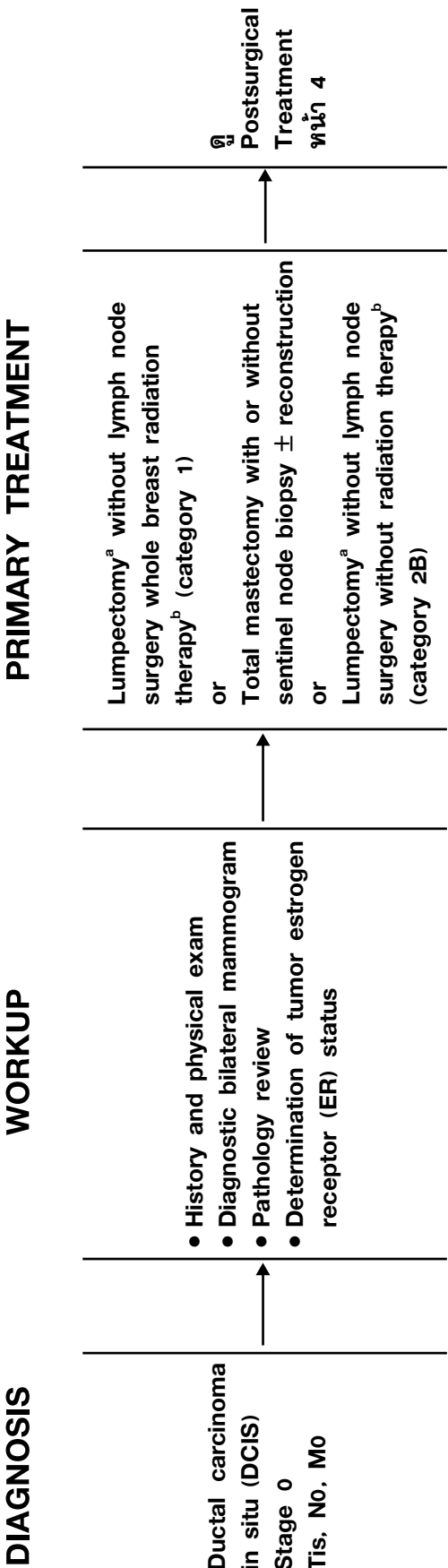
Flow Chart

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม

Lobular Carcinoma in Situ



Ductal Carcinoma in Situ



^a Margins greater than 10 mm are widely accepted as negative (but may be excessive and may lead to a less optimal cosmetic outcome). Margins less than 1 mm are considered inadequate.

With pathologic margins between 1–10 mm, wider margins are generally associated with lower local recurrence rates. However, close surgical margins (< 1 mm) at the fibroglandular boundary of the breast (chest wall or skin) do not mandate surgical re-excision but can be an indication for higher boost dose radiation to the involved lumpectomy site. (category 2B)

^b Whole breast radiation therapy following lumpectomy reduces recurrence rates in DCIS by about 50%. Approximately half of the recurrences are invasive and half DCIS. A number of factors determine that local recurrence risk: palpable mass, larger size, higher grade, close or involved margins, and age under 50 years. If the patient and physician view the individual risk as "low", some patients may be treated by excision alone. All data evaluating the three local treatments show no differences in patient survival.

Ductal Carcinoma in Situ

DCIS POSTSURGICAL TREATMENT

- Risk reduction therapy for ipsilateral breast following breast conserving surgery:
Consider tamoxifen for 5 years for:
- Patients treated with breast-conserving therapy (lumpectomy) and radiation therapy^c (category 1) , especially for those with ER-positive DCIS. The benefit of tamoxifen for ER-negative DCIS is uncertain
- Patients treated with excision alone^c
- Risk reduction therapy for contralateral breast:
- Counseling regarding consideration of tamoxifen^c for risk reduction (category 2B).

SURVEILLANCE/FOLLOW-UP

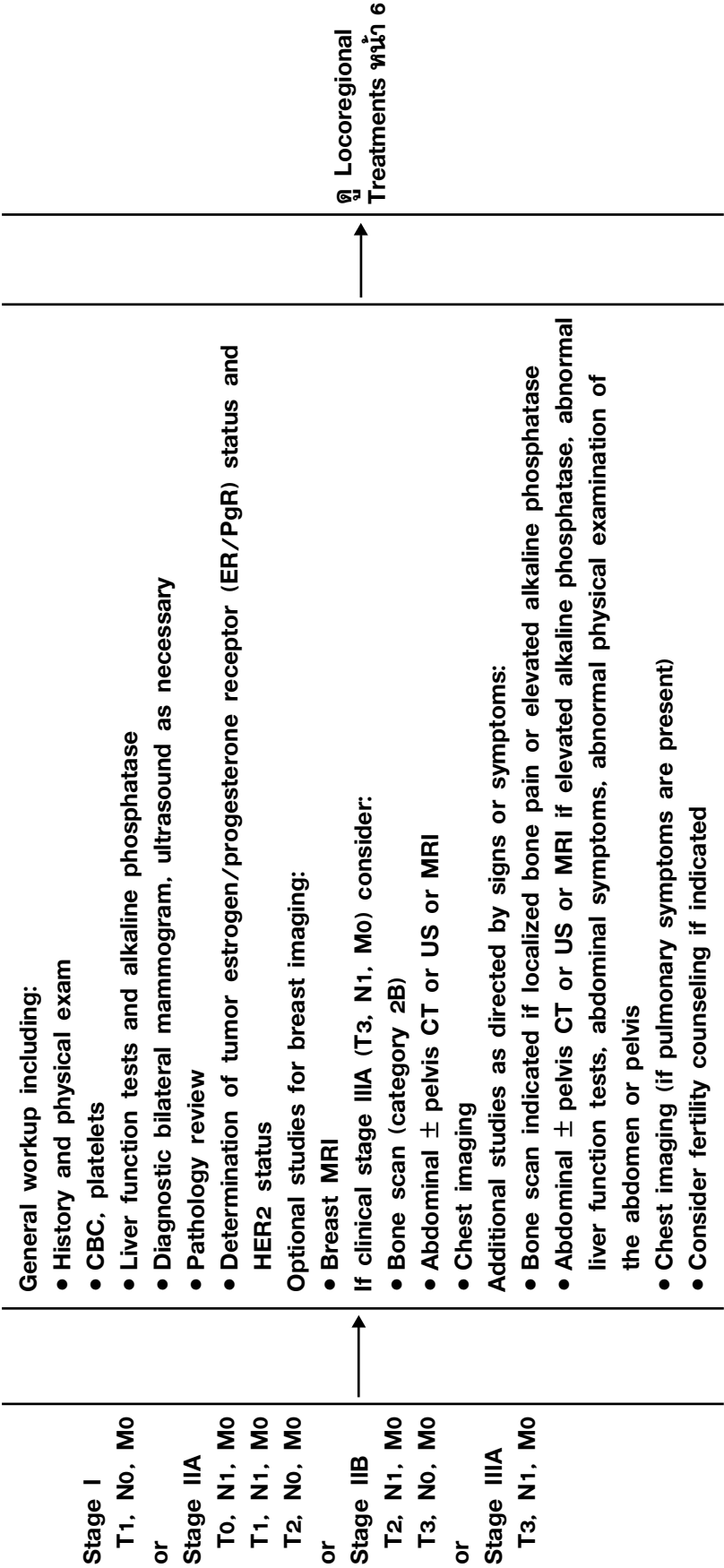
- Interval history and physical exam every 6–12 mo for 5 y, then annually
- Mammogram every 12 mo (and 6–12 mo postradiation therapy if breast conserved [category 2B])

^c Available data suggest tamoxifen provides risk reduction in the ipsilateral breast treated with breast conservation and in the contralateral breast in patients with mastectomy or breast conservation with ER-positive primary tumors. Since a survival advantage has not been demonstrated, individual consideration of risks and benefits is important

Invasive Breast Cancer

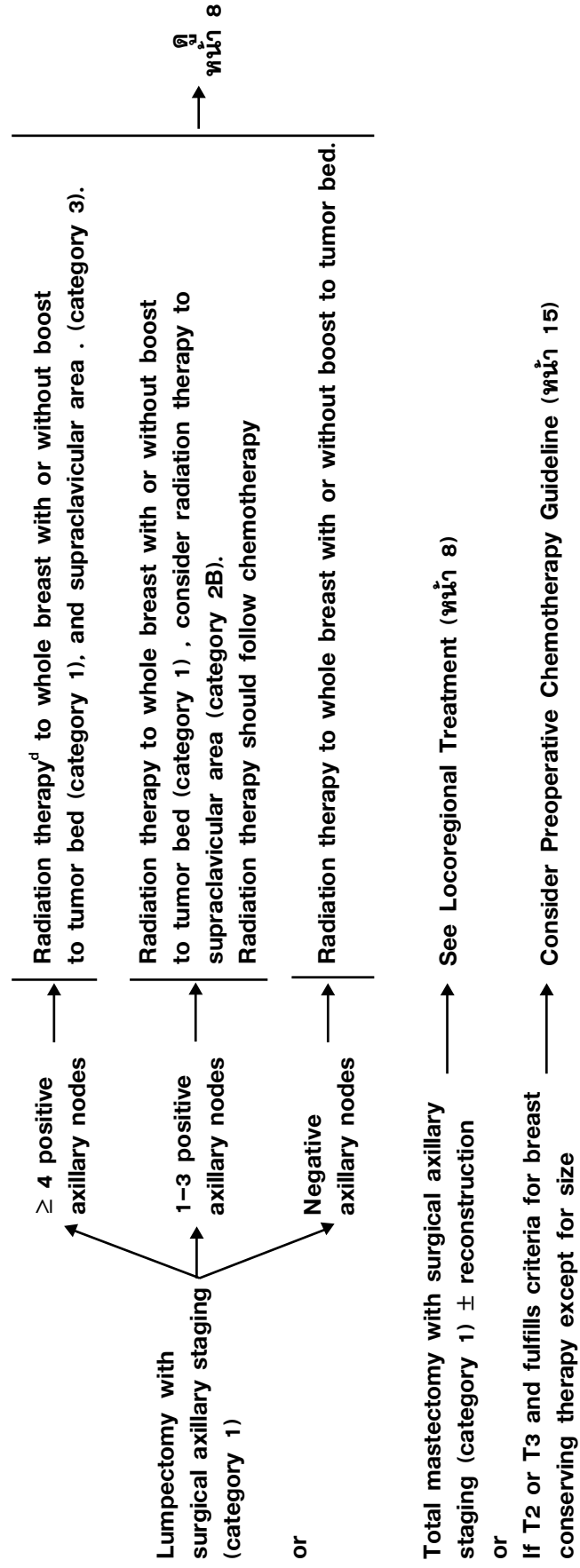
CLINICAL STAGE

WORKUP



Invasive Breast Cancer

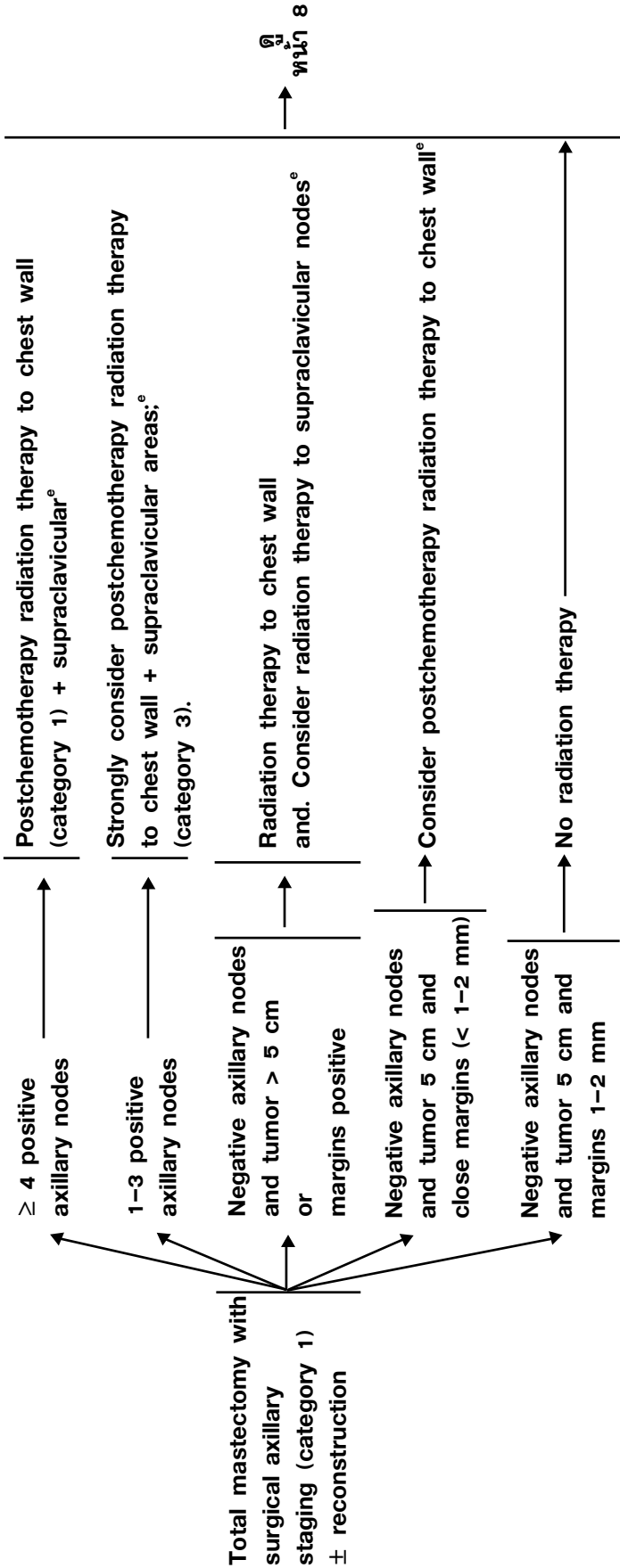
LOCOREGIONAL TREATMENT OF CLINICAL STAGE I, IIA, OR IIB DISEASE OR T3, N1, M0



^d Radiation therapy should follow chemotherapy when chemotherapy indicated.

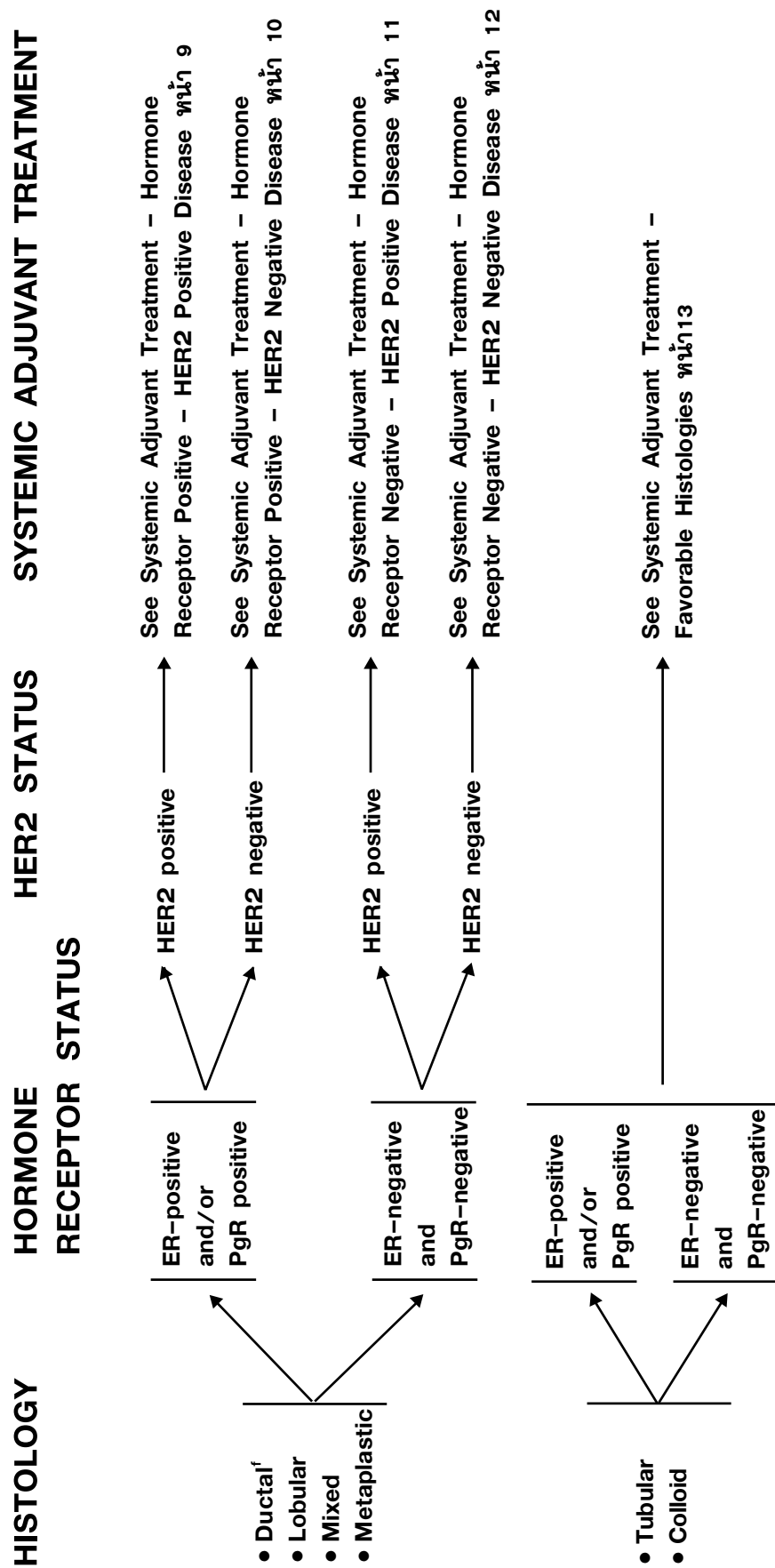
Invasive Breast Cancer

LOCOREGIONAL TREATMENT OF CLINICAL STAGE I, IIA, OR IIB DISEASE OR T3, N1, M0



° Radiation therapy should be given to the internal mammary lymph nodes that are clinically or pathologically positive, otherwise the treatment to the internal mammary nodes is at the discretion of the treating radiation oncologist. CT treatment planning should be utilized in all cases where radiation therapy is delivered to the internal mammary lymph nodes

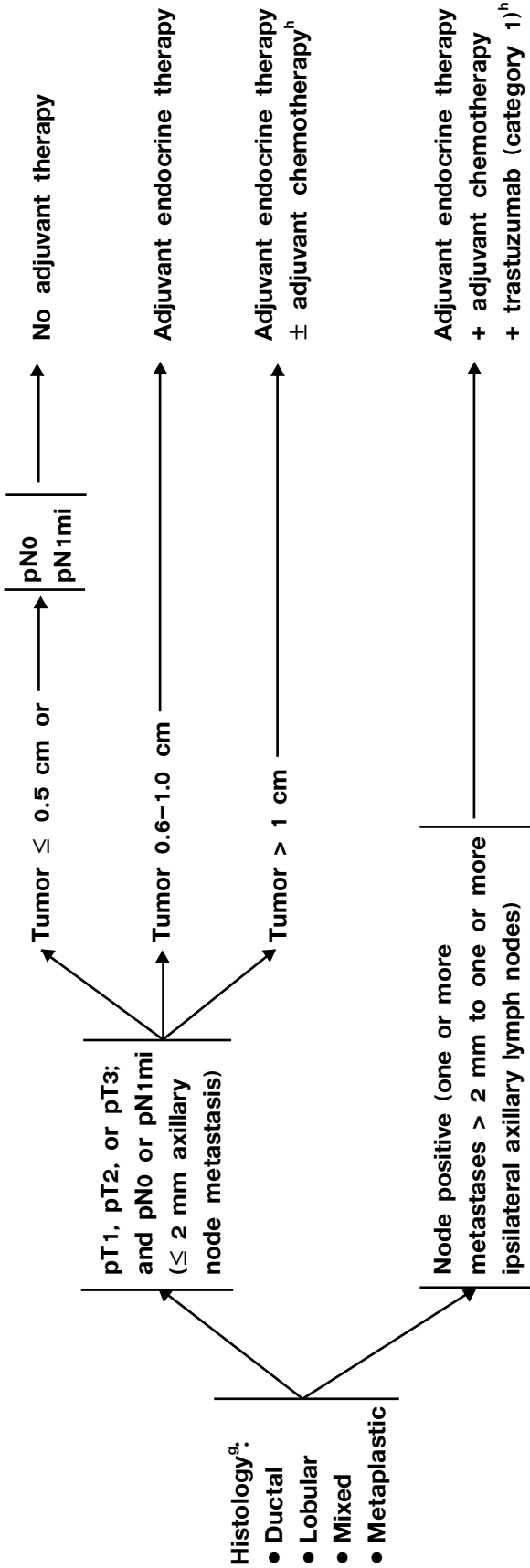
Invasive Breast Cancer



^f This includes medullary and micropapillary subtypes.

Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT – HORMONE RECEPTOR POSITIVE – HER2 POSITIVE DISEASE

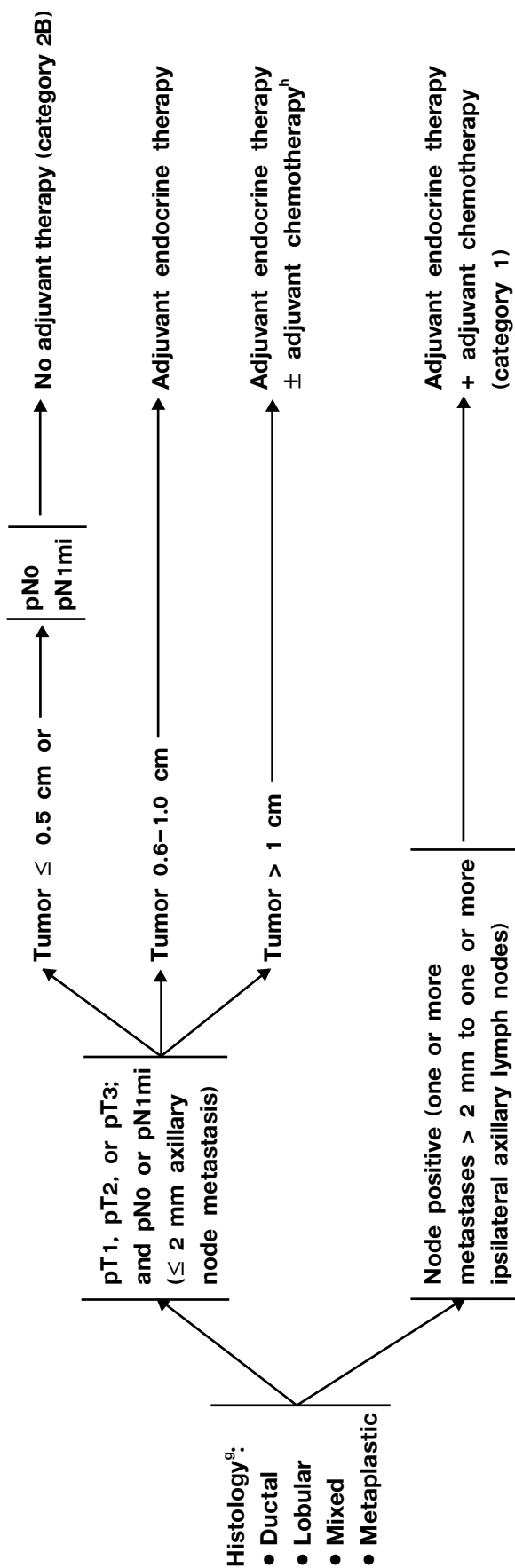


^a Mixed lobular and ductal carcinoma as well as metaplastic carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. The metaplastic or mixed component does not alter prognosis.

^h Chemotherapy and endocrine therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy. The benefits of chemotherapy and of endocrine therapy are additive. However, the absolute benefit from chemotherapy may be small. The decision to add chemotherapy to endocrine therapy should be individualized, especially in those with a favorable prognosis where the incremental benefit of chemotherapy may be smaller. Available data suggest sequential or concurrent endocrine therapy with radiation therapy is acceptable.

Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT – HORMONE RECEPTOR POSITIVE – HER2 NEGATIVE DISEASE

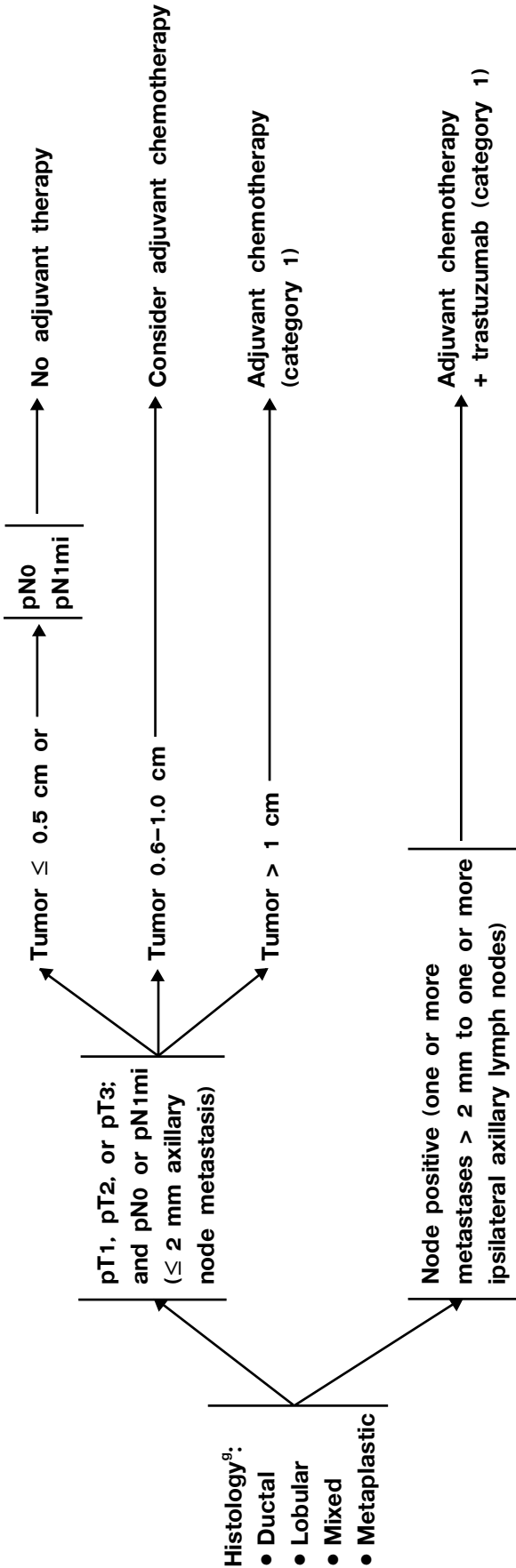


^a Mixed lobular and ductal carcinoma as well as metaplastic carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. The metaplastic or mixed component does not alter prognosis.

^h Chemotherapy and endocrine therapy used as adjuvant therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy. The benefits of chemotherapy and of endocrine therapy are additive. However, the absolute benefit from chemotherapy may be small. The decision to add chemotherapy to endocrine therapy should be individualized, especially in those with a favorable prognosis where the incremental benefit of chemotherapy may be smaller. Available data suggest sequential or concurrent endocrine therapy with radiation therapy is acceptable.

Invasive Breast Cancer

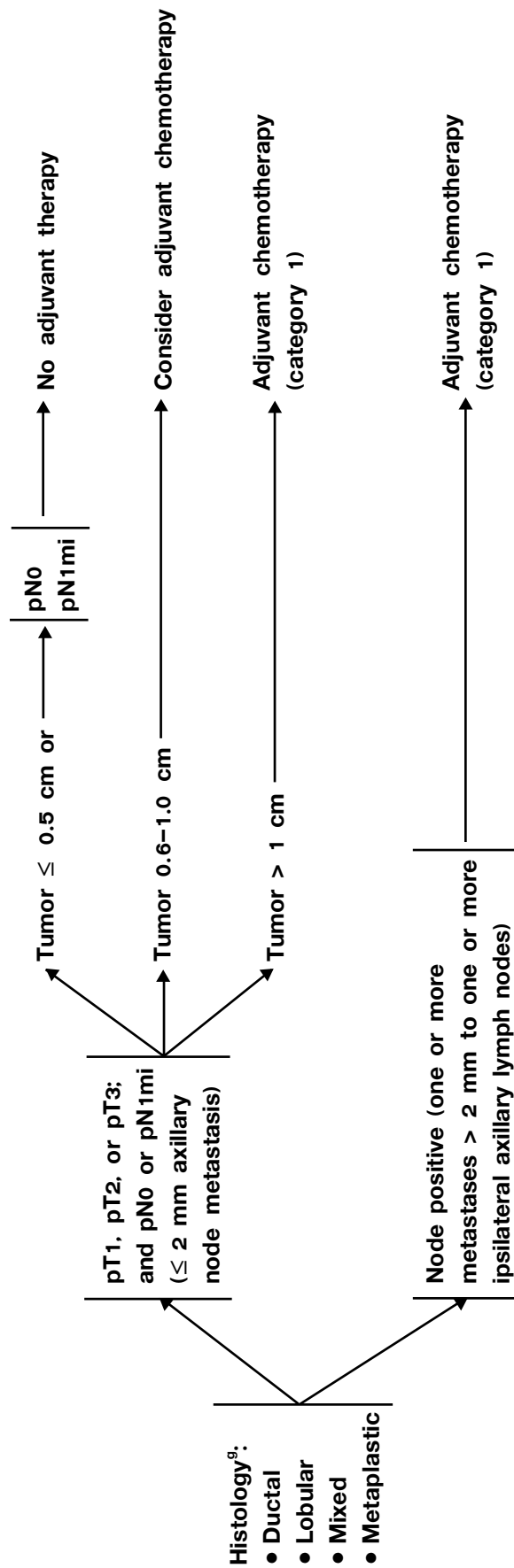
SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT – HORMONE RECEPTOR NEGATIVE – HER2 POSITIVE DISEASE



⁹ Mixed lobular and ductal carcinoma as well as metaplastic carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. The metaplastic or mixed component does not alter prognosis.

Invasive Breast Cancer

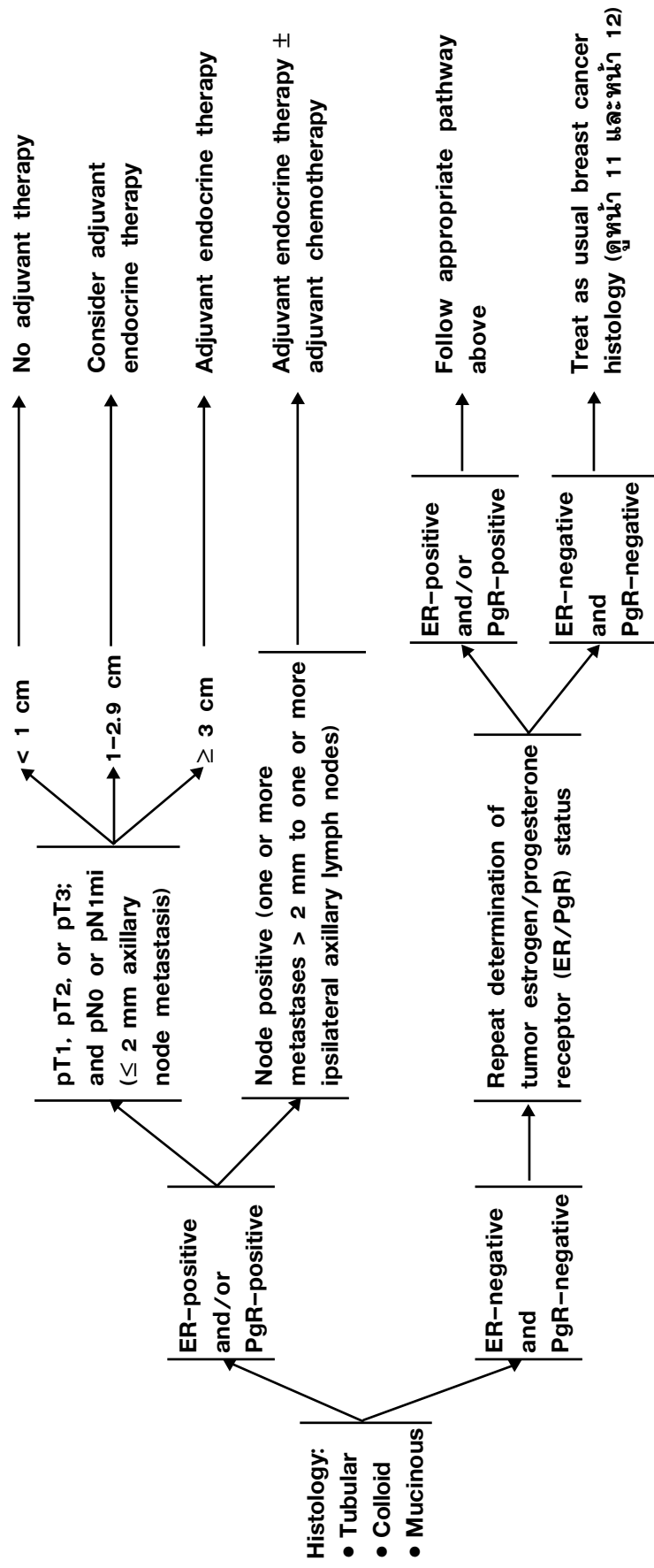
SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT – HORMONE RECEPTOR NEGATIVE – HER2 NEGATIVE DISEASE



⁹ Mixed lobular and ductal carcinoma as well as metaplastic carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. The metaplastic or mixed component does not alter prognosis.

Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT – FAVORABLE HISTOLOGIES



Invasive Breast Cancer

Preoperative Chemotherapy Guideline

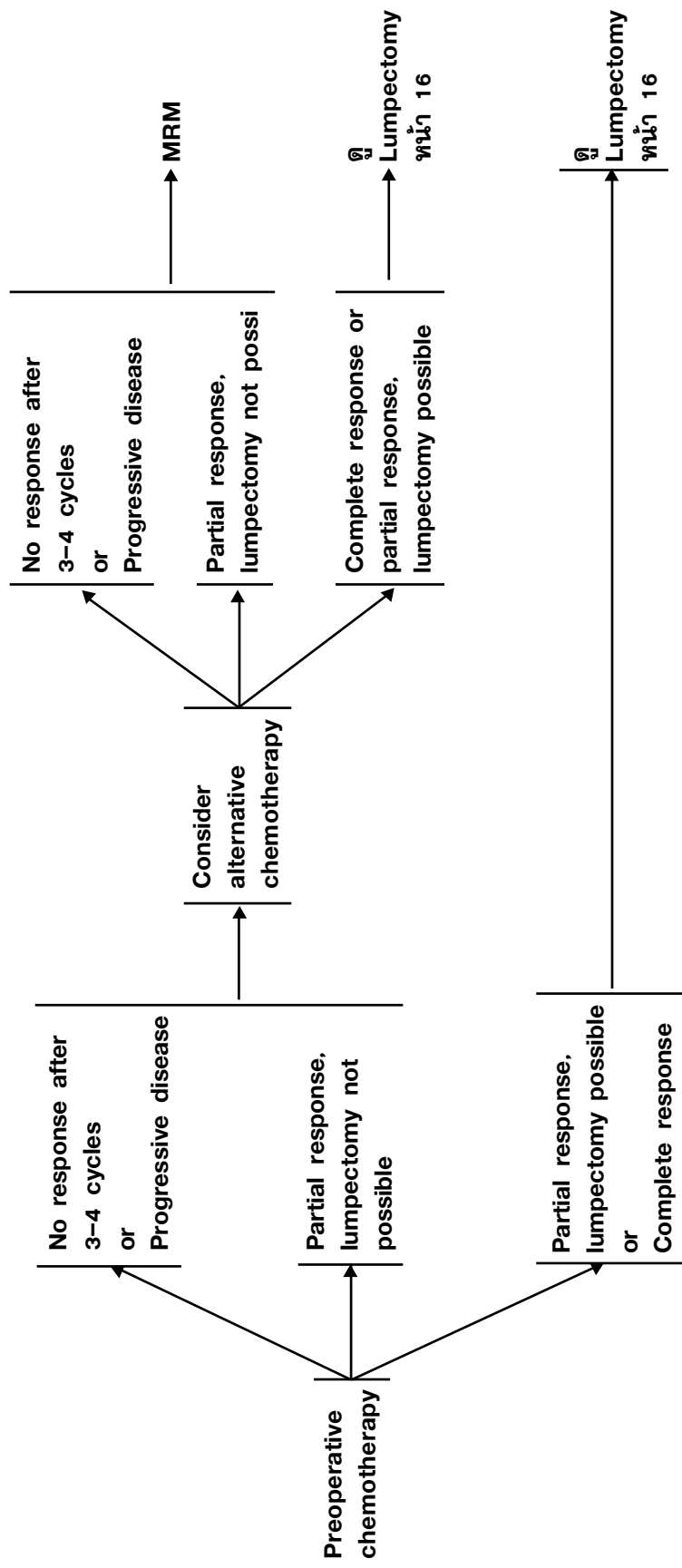
CLINICAL STAGE WORKUP

CLINICAL STAGE	WORKUP
Stage IIA T2, No, Mo Stage IIB T2, N1, Mo T3, No, Mo Stage IIIA T3, N1, Mo and Fulfills criteria for breast conserving surgery except for tumor size	General workup including: • History and physical • CBC, platelets • Liver function tests and alkaline phosphatase • Diagnostic bilateral mammogram, ultrasound as necessary • Pathology review • Determination of tumor ER/PgR status and HER2 status Optional additional studies for breast imaging: • Breast MRI If clinical stage IIIA (T3, N1, Mo) consider: • Bone scan (category 2B) • Abdominal ± pelvis CT or US or MRI • Chest imaging Optional studies as directed by signs and symptoms: • Bone scan indicated if localized bone pain or elevated alkaline phosphatase • Abdominal ± pelvis CT or US or MRI if elevated alkaline phosphatase, abnormal liver function tests, abdominal symptoms, abnormal physical examination of the abdomen or pelvis • Chest imaging (if pulmonary symptoms are present) • Consider fertility counseling if indicated
	Preoperative Chemotherapy หน้า 15

Invasive Breast Cancer

Preoperative Chemotherapy Guideline

PRIMARY TREATMENT



Invasive Breast Cancer

Preoperative Chemotherapy Guideline

LOCAL TREATMENT

MRM
± reconstruction

Consider additional
chemotherapy in the
context of a clinical trial

ADJUVANT TREATMENT

- Adjuvant radiation therapy post-mastectomy is based on prechemotherapy tumor characteristics and
- Endocrine therapy if ER-positive and/or PgR-positive^h (category 1)
- Complete up to one year of trastuzumab therapy if HER2-positive (category 1). May be administered concurrent with radiation therapy and with endocrine therapy if indicated.

- Adjuvant radiation therapy post-lumpectomy based on prechemotherapy tumor characteristics and
- Endocrine therapy if ER-positive and/or PgR-positive^h (category 1)
- Complete up to one year of trastuzumab therapy if HER2-positive (category 1). May be administered concurrent with radiation therapy and with endocrine therapy if indicated.

ดู
Surveillance/
Follow-up
หน้า 19

^h Chemotherapy and endocrine therapy used as adjuvant therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy. The benefits of chemotherapy and of endocrine therapy are additive. However, the absolute benefit from chemotherapy may be small. The decision to add chemotherapy to endocrine therapy should be individualized, especially in those with a favorable prognosis where the incremental benefit of chemotherapy may be smaller. Available data suggest sequential or concurrent endocrine therapy with radiation therapy is acceptable.

Invasive Breast Cancer

LOCALLY ADVANCED INVASIVE BREAST CANCER (NON-INFLAMMATORY)

CLINICAL STAGE

WORKUP

General workup including:

- History and physical
- CBC, platelets
- Liver function tests and alkaline phosphatase
- Diagnostic bilateral mammogram, ultrasound as necessary
- Pathology review
- Determination of tumor ER/PgR status and HER2 status

Optional additional studies for breast imaging:

- **Breast MRI**

If clinical stage IIIA (T3, N1, M0) consider:

- Bone scan (category 2B)
- Abdominal ± pelvis CT or US or MRI
- Chest imaging

Optional studies as directed by signs and symptoms:

- Bone scan indicated if localized bone pain or elevated alkaline phosphatase
- Abdominal $\pm$ pelvis CT or US or MRI if elevated alkaline phosphatase, abnormal liver function tests, abdominal symptoms, abnormal physical examination of the abdomen or pelvis
- Chest imaging (if pulmonary symptoms are present)
- FDG PET/CT scan (category 2B)
- Consider fertility counseling if indicated

See Initial Workup for Stage IV Disease

Stage IIIA

To, N2, Mo

T1, N2, M0

T2, N2, Mo

T3 N2 M0

(Stage IIIA patients with T3, N1, Mo disease, ดูหน้า 13

Stage IIIB

T4: No. Mo

T4. N1: Mo

T4, N2, M0

Stage IIIC

Any T. N3. Mo

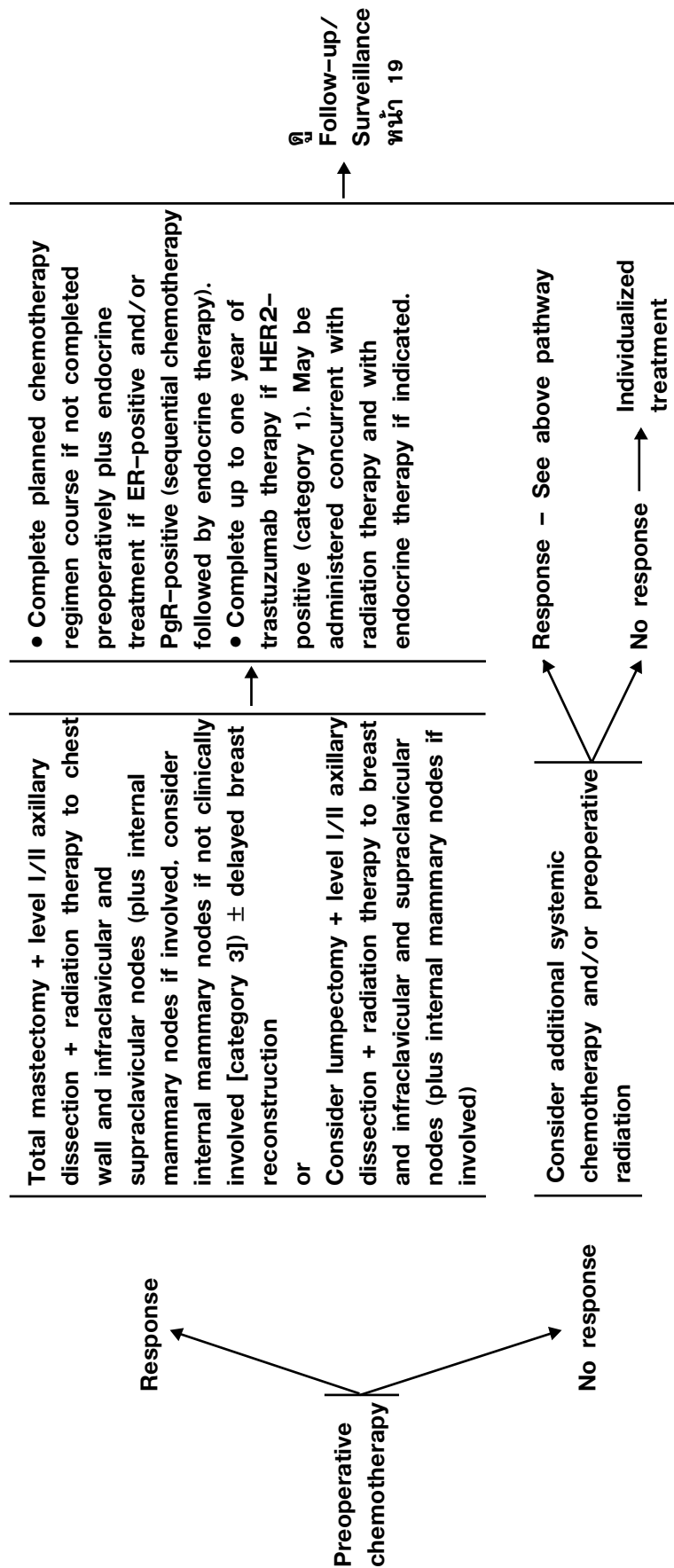
Stage IV

Any T, any N, M1

**ดู Preoperative
Chemotherapy and
Locoregional
Treatment หน้า 18**

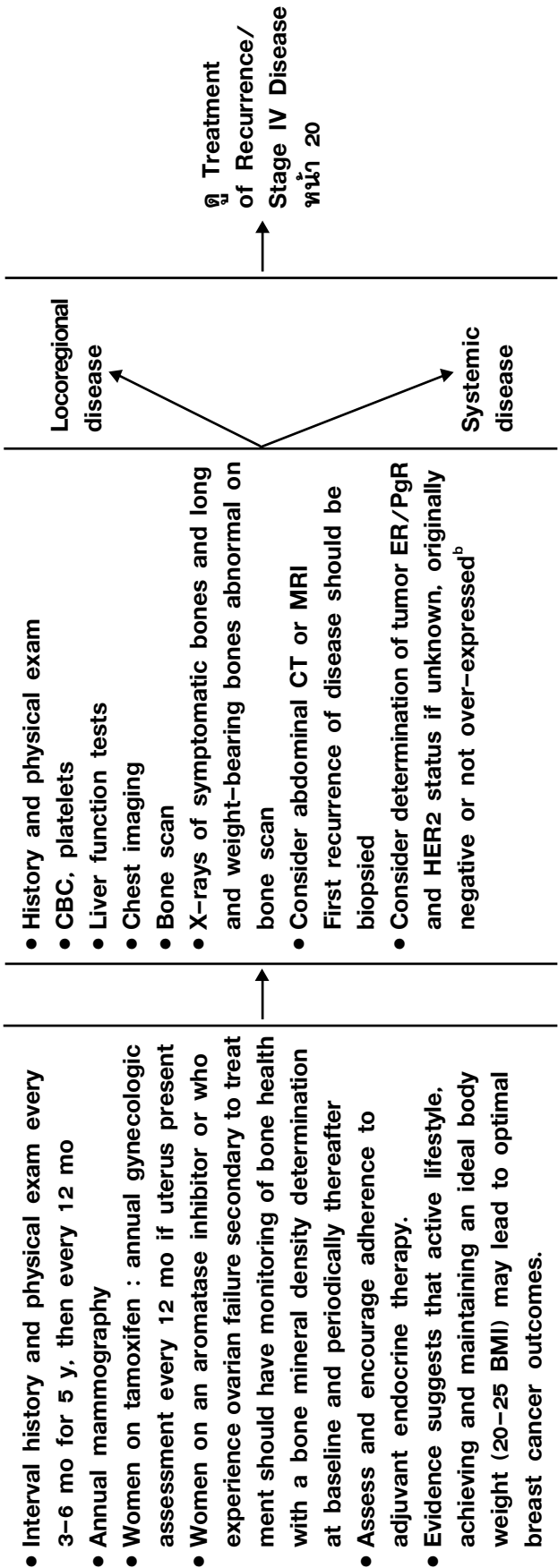
Invasive Breast Cancer

PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED INVASIVE BREAST CANCER (NON-INFLAMMATORY) LOCOREGIONAL TREATMENT ADJUVANT TREATMENT



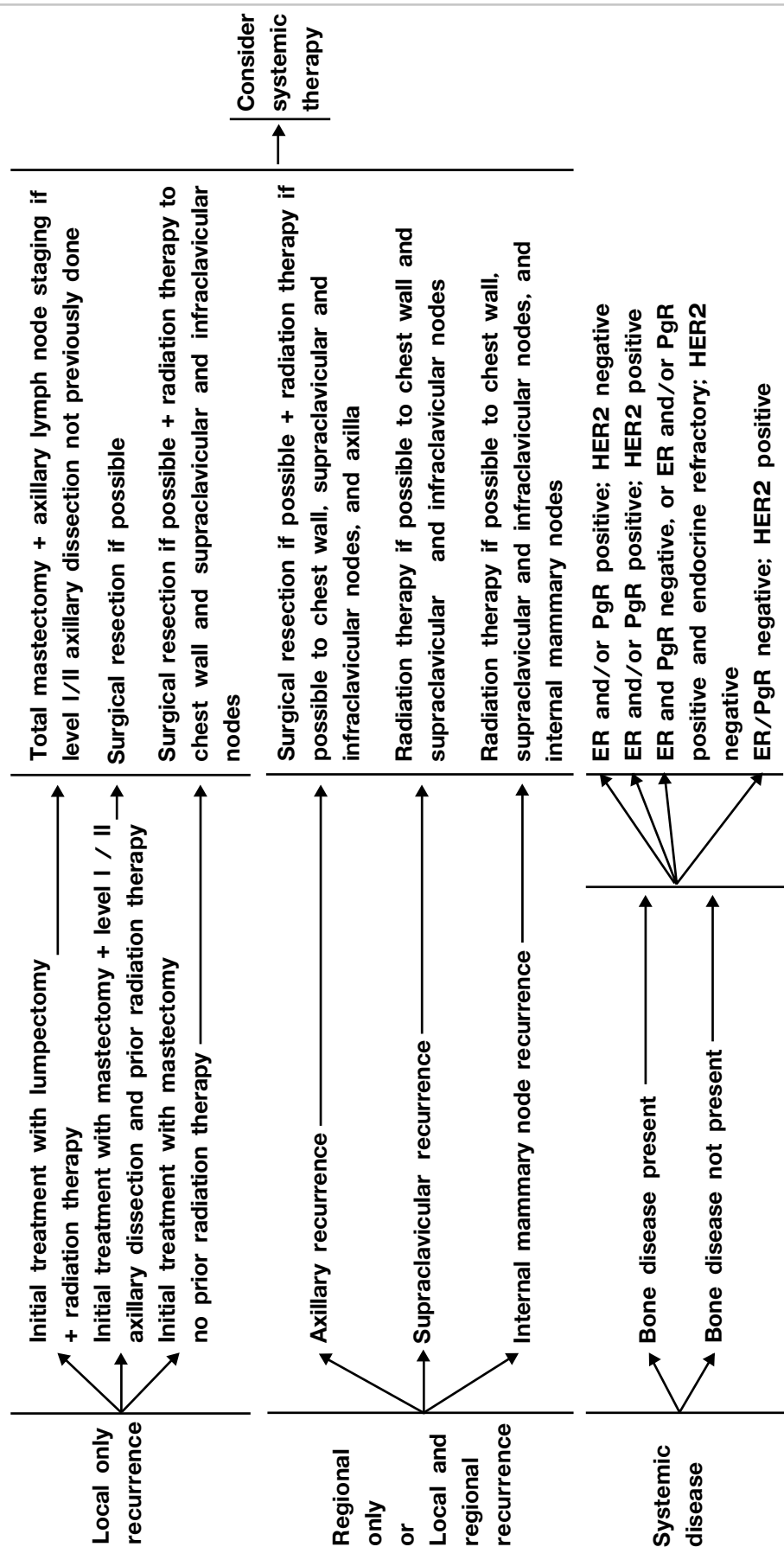
Invasive Breast Cancer

SURVEILLANCE/FOLLOW-UP
or
RECURRENT WORKUP
INITIAL WORKUP FOR STAGE IV DISEASE



Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE



แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

จากการศึกษาข้อมูลทั้งในและต่างประเทศของคณะทำงานประเมินเทคโนโลยีการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมระยะแรกของกรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2546⁽¹⁾ ซึ่งได้มีการประชุมระดมความคิดเห็นผู้เชี่ยวชาญรวมทั้งผู้ที่เกี่ยวข้องทางด้านนี้ สรุปได้แนวทางในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย ดังนี้

วิธีการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหา มะเร็งเต้านม มีอยู่ 3 วิธี ได้แก่

1. การตรวจเต้านมด้วยตนเอง (breast self examination: BSE)
2. การตรวจเต้านมโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม (clinical breast examination: CBE)
3. การตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography: MM)

ข้อแนะนำ (Recommendation)

1. Mass screening

จากข้อมูลหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบัน วิธีที่ดีที่สุดและคุ้มค่าที่สุดในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เป็นแบบ mass screening สำหรับประเทศไทย สรุปได้ดังนี้

- **ผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป**

ควรเริ่มตรวจเต้านมด้วยตนเองเดือนละครั้ง และควรจะต้องได้รับการบอกถึงประโยชน์ และข้อจำกัด ของการตรวจเต้านมด้วยตนเอง รวมทั้งได้รับการสอนการตรวจเต้านมด้วยตนเองที่ถูกวิธี และหากมีอาการที่สงสัยควรมีการตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม

- **ผู้หญิงที่มีอายุ 40 - 69 ปี และไม่มีอาการ**

นอกจากการตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นประจำแล้ว ควรได้รับการตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม ทุก 1 ปี

- **ผู้หญิงที่อายุ 70 ปีขึ้นไป**

การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในผู้หญิงกลุ่มนี้ให้พิจารณาเป็นรายบุคคล โดยพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของประโยชน์และอัตราการเสี่ยงของการตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมในเรื่องของสถานะสุขภาพในขณะนั้นและ การมีชีวิตรอดต่อไป (life expectancy)

ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาว่า การตรวจเต้านมด้วยตนเองไม่ได้มีผลต่อการลดอัตราตาย แต่ก็ถือว่าเป็นวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่ประหยัดที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย และเป็นการสร้างความตระหนักให้กับผู้หญิงไทย ให้มีความสนใจกับสุขภาพของตนเอง

2. Voluntary screening

2.1 ผู้หญิงทั่วไป

- ผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป

ควรเริ่มตรวจเต้านมด้วยตนเองเดือนละครั้ง และควรจะต้องได้รับการบอกถึงประโยชน์และข้อจำกัดของการตรวจเต้านมด้วยตนเอง รวมทั้งได้รับการสอนการตรวจเต้านมด้วยตนเองที่ถูกต้อง และควรมีการตรวจโดยแพทย์หรือ บุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม อย่างน้อยทุก 3 ปี

- ผู้หญิงที่มีอายุ 40 - 69 ปีขึ้นไป และไม่มีอาการ

นอกจากการตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นประจำแล้ว ควรตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม ทุก 1 ปี และตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography) ทุก 1-2 ปี อาจใช้การตรวจ อัลตราซาวด์ร่วมด้วยในกลุ่มที่มี Dense breast ถ้าสถานบริการมีความพร้อมที่จะตรวจได้

นอกจากนี้ผู้หญิงโดยทั่วไปควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ คือ การตรวจพบมะเร็งเต้านมในระยะแรก ข้อจำกัดในกลุ่มสตรีที่มี Dense breast และการแปลผลผิดพลาด 10-30% (สถิติจากสถาบันทั่วโลก) และเนื่องจากเนื้อ เต้านมของสตรีไทยมีลักษณะเป็น Dense breast อาจใช้การตรวจ อัลตราซาวด์ ร่วมด้วย ซึ่งจะใช้ในสถาบันที่มีความพร้อมของเครื่องมือ

2.2 กลุ่มเสี่ยง (high risk)

ผู้หญิงกลุ่มนี้ควรได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเหมือนกับกลุ่มผู้หญิงทั่วไป แต่ควรจะต้องเริ่มตรวจเร็วขึ้น เช่น ในกรณีที่มียีนผิดปกติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยกว่า 50 ปี หรือวัยก่อนหมดประจำเดือน ควรทำการตรวจคัดกรองเมื่ออายุที่ญาติเป็นมะเร็งเต้านมลบออก 10 ปี⁽²⁾ และควรตรวจทุก 1 ปี

กลุ่มเสี่ยง (high risk) ได้แก่

- มีประวัติญาติสายตรง ได้แก่ มารดา พี่สาว/น้องสาว และบุตร เป็นมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งที่รังไข่

- ผู้ที่มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านม (invasive cancer or ductal carcinoma in situ)

- ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงบริเวณหน้าอก ได้แก่ ผู้ที่เป็นโรคเป็น Hodgkin's disease หรือ non- Hodgkin lymphoma เป็นต้น

- ผู้ที่มีประวัติทำ breast biopsy แล้วมีผลเป็น atypical ductal hyperplasia, lobular neoplasia

- ผู้ที่ได้รับประทานฮอร์โมนเสริมทดแทนวัยหมดประจำเดือนเป็นประจำเกินกว่า 5 ปี



แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Mammography)

แนวทางนี้ได้ปรับปรุงมาจาก "แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography) ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านม" โดยคณะทำงานฯ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เมื่อปี พ.ศ. 2544⁽³⁾

คุณลักษณะของเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม

Mammographic Unit ที่ได้มาตรฐานรับรองใช้ได้ทั่วไปตามมาตรฐานสากล เช่น ยุโรป หรือ สหรัฐอเมริกา และมีเครื่องมือทดสอบคุณภาพประจำเครื่อง

องค์ประกอบของหน่วยถ่ายภาพรังสีเต้านม

- สถานที่ ให้เหมาะสมกับเครื่องมือ ควบคุมอุณหภูมิและความสะอาด
- เครื่องมือสนับสนุนเพิ่มเติม (ที่จำเป็นสำหรับการวินิจฉัย)
 - เครื่องอัลตราซาวด์ที่มีหัวตรวจชนิด high resolution มากกว่า 10 MHz ขึ้นไป
- บุคลากร
 1. รังสีแพทย์ ที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนด
 2. นักรังสีการแพทย์หรือเจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์ ที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนด
 3. เจ้าหน้าที่บันทึกข้อมูลและติดต่อสื่อสารกับผู้ป่วย
 4. เจ้าหน้าที่ล้างฟิล์ม ถ้าไม่ได้ใช้ full-field digital mammography

แนวทางการควบคุมคุณภาพของการตรวจวินิจฉัยเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Guidelines for Mammography Quality Standard)

1. บุคลากร (personal)

• รังสีแพทย์ (radiologist)

คุณสมบัติทั่วไป: จบแพทยศาสตรบัณฑิต และได้รับวุฒิบัตรรังสีวิทยา หรือวุฒิบัตรรังสีวินิจฉัย

คุณสมบัติเฉพาะ: 1. ได้รับการฝึกอบรม การวินิจฉัยการตรวจเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม ในโรงเรียนแพทย์หรือสถาบันที่ได้รับการรับรองอย่างน้อย 30 ชั่วโมง ในขณะที่เป็นแพทย์ประจำบ้าน

2. กรณีไม่ได้รับการฝึกอบรมการวินิจฉัยการตรวจเต้านม โดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม ในขณะที่เป็นแพทย์ประจำบ้าน หรือไม่ได้ทำการวินิจฉัยการ

ตรวจภาพรังสีเต้านมหลังจากจบการศึกษาเกิน 3 ปี ควรผ่านการอบรมหลักสูตรการวินิจฉัยการตรวจภาพถ่ายรังสีเต้านมในโรงเรียนแพทย์หรือสถาบันที่ได้รับการรับรองอย่างน้อย 120 ชั่วโมง หรือมีประสบการณ์ในการอ่านแปลผลภาพถ่ายรังสีเต้านมอย่างน้อย 240 ราย

- **นักรังสีการแพทย์ หรือ เจ้าหน้าที่รังสีเทคนิค (radiologic technologist)**

คุณสมบัติทั่วไป: ได้รับใบประกอบโรคศิลป์ของนักรังสีการแพทย์

คุณสมบัติเฉพาะ: ได้รับการฝึกอบรมการตรวจเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมในสถาบันที่ได้รับการรับรองอย่างน้อย 40 ชั่วโมง

2. เครื่องมือ (equipment)

- ตามคุณลักษณะของเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมโดยเฉพาะ

3. การบันทึกข้อมูลและการรายงานผล (medical records and mammography reports)

- การรายงานผลของการตรวจต่อแพทย์ผู้ส่งตรวจ

การรายงานผล mammography ให้ยึดหลัก Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)⁽⁴⁾ ซึ่งแนะนำให้ประกอบด้วย

1. Indication for examination ได้แก่

- Screening exam with no presenting symptoms
- Recall of screening exam and/or clinical finding
- Follow-up of conservatively treated breast cancer
- Other, please specify

2. Succinct description of overall breast composition ได้แก่

- The breast is almost entirely fat (<25% glandular)
- There are scattered fibroglandular densities (approximately 25-50 %)
- The breast tissue is heterogeneously dense, which could obscure detection of small masses (approximately 51-75 % glandular)
- The breast tissue is extremely dense. This may lower the sensitivity of mammography (>75% glandular)

3. Clear description of any significant finding (s) ได้แก่
 - Mass lesion
 - Microcalcifications
 - Architectural distortion
 - Special cases:
 - asymmetry: total/focal
 - skin thickening / dimple
 - dilated tubular structure, เป็นต้น
4. Comparison to previous studies (if deemed necessary by radiologists)
5. Overall (summary) impression ในระบบ BIRADS category

BI-RADS 0	Incomplete study	Need additional imaging evaluation
BI-RADS 1	Negative (No detectable pathology)	Normal screening interval
BI-RADS 2	Benign finding	Normal screening interval
BI-RADS 3	Probably benign finding	Short interval follow-up
BI-RADS 4	Suspicious abnormality	Biopsy should be considered
BI-RADS 5	Highly suggestive of Malignancy	Pathological study, appropriate action should be taken
BI-RADS 6	Known biopsy proven malignancy	Appropriate action should be taken

รายละเอียดของเทคนิคการตรวจ

1. ควรถ่ายภาพมาตรฐาน 2 ท่า ในแต่ละข้าง ได้แก่ craniocaudal และ mediolateral oblique views รวมถึงการถ่ายภาพเพิ่มเติม ท่าเฉพาะต่าง ๆ ในกรณีที่พบรอยโรคที่สงสัยหรือไม่ชัดเจน
2. ในแต่ละภาพควรมีข้อมูลเกี่ยวกับ
 - ชื่อ นามสกุล อายุ และเลขประจำตัวผู้ถูกตรวจ
 - วันที่ที่ได้รับการตรวจ
 - ท่าที่ใช้ในการตรวจ และองศาของการเอียงหลอดถ่ายภาพ
 - kV & mAs
 - เครื่องมือที่ตรวจและcassette ที่ตรวจควรระบุชื่อหรือรหัสของนักรังสีเทคนิคผู้ถ่ายภาพ

• การเก็บผลการตรวจ

ควรเก็บภาพต้นฉบับและผลการตรวจอย่างน้อย 5 ปี และต้องให้ผลและภาพต้นฉบับแก่ผู้ป่วยหากมีการร้องขอ (ดัดแปลงจาก ACR Practice guideline for the performance of screening mammography)⁽⁵⁾

4. การเตรียมตัวผู้ป่วย

- การเตรียมตัวผู้ป่วย

- ด้านจิตใจ

ควรอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความจำเป็นในการตั้งและกดทับเต้านมพร้อมทั้งขอความร่วมมือด้วยความนุ่มนวลสุภาพ

- ด้านร่างกาย

1. ห้ามทาแป้งและยาระงับกลิ่นตัว เนื่องจากมีส่วนผสมของสารที่ทำให้คล้ำยพยาธิสภาพได้

2. ควรตรวจในวันที่ 6 ถึง 7 นับจากวันแรกของการมีประจำเดือนเพื่อหลีกเลี่ยงโอกาสที่ผู้ป่วยเริ่มตั้งครรภ์และลดความแน่นทึบของเต้านม

3. ควรบันทึกวันที่มีประจำเดือนครั้งสุดท้าย และจำนวนบุตรของผู้มารับการตรวจ ประวัติเกี่ยวกับเต้านม เช่น โรคของเต้านม การผ่าตัดโรคมะเร็งเต้านมในครอบครัว เป็นต้น

5. การควบคุมคุณภาพ (quality assurance)

- ทั่วไป

ผู้มีหน้าที่รับผิดชอบ ควรมีเจ้าหน้าที่รังสีหรือนักรังสีเทคนิค 1 คน ประจำห้องตรวจเป็นผู้ควบคุมและเก็บบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับเครื่อง การควบคุมคุณภาพของเครื่อง และการซ่อมเครื่องทั้งหมด

- การควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านม

ควรมีระบบการบันทึกการควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านมและเครื่องล้างฟิล์มที่เป็นลายลักษณ์อักษร สามารถตรวจสอบได้ โดยปฏิบัติตามตารางแนบท้าย

- ปริมาณรังสี

Average glandular dose ในการถ่ายภาพ craniocaudal view สำหรับเต้านมที่มีความหนา 4.2 เซนติเมตร ประกอบด้วยเนื้อเต้านม 50% และไขมัน 50% ต้องไม่เกิน 0.3 rad (3.0 milligray) โดยใช้ทั้ง screen- film และ full-field digital mammography

6. กลไกการประเมินผลความพอใจของผู้รับการตรวจและแพทย์ที่ส่งตรวจ (Consumer complaint mechanism)

ควรมีระบบการประเมินผลเกี่ยวกับข้อบกพร่องของการตรวจที่มีผลกระทบต่อผลการตรวจอย่างร้ายแรง เช่น คุณภาพของภาพไม่ดี การวินิจฉัยผิดพลาด ใช้บุคลากรที่ขาดคุณสมบัติ การรายงานผลช้า ความเจ็บปวดอย่างรุนแรงในการตรวจของผู้รับการตรวจ เป็นต้น และทำการรวบรวมเพื่อนำมาประมวลหาหนทางแก้ไขต่อไป

Assessment Categories

- a. การประเมิน โดยใช้แมมโมแกรมยังไม่สมบูรณ์

Category 0

- จำเป็นต้องมีการถ่ายภาพเอกซเรย์เพิ่มเติม และ/หรือแมมโมแกรมที่เคยทำก่อนหน้านี้เพื่อใช้เปรียบเทียบ
- มีสิ่งตรวจพบที่จำเป็นต้องมีการถ่ายภาพเอกซเรย์เพิ่มเติม หัวข้อนี้จะใช้กรณีที่เป็นการตรวจคัดกรองเท่านั้น (screening) การถ่ายภาพเอกซเรย์เพิ่มเติมอาจรวมถึง การกดเนื้อเต้านมแล้วถ่ายภาพเฉพาะจุด (spot compression) การถ่ายภาพขยาย (magnification) การถ่ายภาพแมมโมแกรมพิเศษอื่นๆ และการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound)

ถ้าการตรวจพบสิ่งผิดปกติที่ไม่ใช่ benign finding อาจจำเป็นต้องใช้การเปรียบเทียบกับแมมโมแกรมที่เคยทำก่อนหน้านี้ รังสีแพทย์จะเป็นผู้ประเมินว่ามีความจำเป็นในการติดตามแมมโมแกรมเก่ามาเปรียบเทียบมากน้อยเพียงใด Category 0 จะใช้ในกรณีที่ต้องการแมมโมแกรมเก่ามาเปรียบเทียบแต่ยังไม่สามารถหาได้ในขณะนี้

- b. การประเมิน โดยใช้แมมโมแกรมสมบูรณ์ครบถ้วน - Final categories

Category 1

Negative

ไม่พบสิ่งผิดปกติใดๆ เต้านมสมดุลกันทั้ง 2 ข้าง ไม่มีก้อนเนื้อ (mass), การบิดเบี้ยวของเนื้อเต้านม (architectural distortion) หรือหินปูน

Category 2

สิ่งตรวจพบไม่ใช่มะเร็ง (benign finding) เหมือน category 1 ยังจัดเป็นการประเมินกลุ่ม "ปกติ" แต่ผู้แปลผลต้องการบรรยายสิ่งตรวจพบที่ไม่ใช่มะเร็ง กลุ่มต่อไปนี้อาจบอกได้ว่าไม่ใช่มะเร็งอย่างแน่นอน ได้แก่ fibroadenoma ที่ฝ่อมีหินปูนจับ, กลุ่มหินปูนใน secretory disease, กลุ่มพยาธิสภาพที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบ เช่น oil cyst, lipoma, galactocele และ hamartoma รวมถึง ต่อมน้ำเหลืองในเต้านม (intramammary lymph node), หินปูนของเส้นเลือดในเต้านม, วัสดุเสริมเต้านม หรือการบิดเบี้ยวของเนื้อเต้านมที่เกิดจากการผ่าตัด ทั้ง Category 1 และ 2 บ่งชี้ว่าไม่มีลักษณะของมะเร็งเต้านมปรากฏในแมมโมแกรม ความแตกต่างคือใน Category 2 จะมีการบรรยายถึงสิ่งที่ตรวจพบ (benign finding) แต่ Category 1 จะไม่มีการบรรยายดังกล่าว

Category 3

อาจจะเป็น benign finding

- ให้ติดตามผลการตรวจในระยะสั้น

สิ่งผิดปกติที่ตรวจพบจะมีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านมน้อยกว่า 2% และคาดว่าจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงในช่วงที่ติดตามผล

มีการศึกษาที่ยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิผลของการติดตามผลการตรวจในระยะสั้น (initial short-term follow-up) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะติดตามผลระยะสั้น 6 เดือน ใน 1 ปี และทุก 1 ปี จนครบ 2 ปี เพื่อยืนยันว่าความผิดปกติที่สงสัยจะเปลี่ยนเป็น Category 2

Category 4

ความผิดปกติที่พบสงสัยว่าจะเป็นมะเร็ง (suspicious abnormality)

- ควรได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ

หัวข้อนี้จะรวมสิ่งผิดปกติที่ดูน่ากังวลกว่า Category 3 แต่ไม่เหมือนลักษณะเฉพาะของมะเร็ง

Category 5

สงสัยอย่างยิ่งว่าจะเป็นมะเร็ง (highly suspicious)

- จำเป็นต้องได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ ความผิดปกติที่ตรวจพบในกลุ่มนี้มีโอกาสสูงมากที่จะเป็น

มะเร็ง (> 95 %) ควรมีการดำเนินการที่เหมาะสมต่อไป

Category 6

ทราบผลชิ้นเนื้อแล้วว่าเป็นมะเร็ง

- ควรมีการดำเนินการที่เหมาะสมต่อไป

หัวข้อนี้ใช้สำหรับความผิดปกติที่เห็นในแมมโมแกรม โดยมีการตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์ก่อนหน้าแล้วว่าเป็นมะเร็ง แต่มาตรวจแมมโมแกรมเพื่อดูว่ามีมะเร็งเพียงตำแหน่งเดียวที่ได้รับการพิสูจน์ชิ้นเนื้อแล้วจะได้วางแผนการรักษาได้เหมาะสม ถ้าพบความผิดปกติที่อื่นต้องประเมินไปตามความผิดปกติอื่นๆ ว่ามีความสงสัยการเป็นมะเร็งมากน้อยเพียงใด

การควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านม

วัตถุประสงค์ของการประกันคุณภาพ

- เพื่อให้ได้ภาพถ่ายรังสีเต้านมที่มีคุณภาพดีที่สุด ด้วยปริมาณรังสีที่เหมาะสมที่สุด
- เพื่อให้ได้ภาพถ่ายรังสีเต้านมที่สามารถตรวจหาโรคของเต้านมได้ละเอียดถี่ถ้วนที่สุด
- เพื่อหลีกเลี่ยงความผิดพลาด อันอาจเกิดจากการวินิจฉัยโรคด้วยภาพถ่ายรังสีเต้านมให้ได้มากที่สุด

หน้าที่และตารางเวลา

- สำหรับเครื่อง Mammography แบบ screen-film

นักรังสีเทคนิคมีหน้าที่ 11 ประการ ตามตารางเวลาต่อไปนี้

	หน้าที่	ความถี่ต่ำสุด ของการปฏิบัติ
1.	ทำความสะอาดห้องมืด	ทุกวัน
2.	ควบคุมคุณภาพการล้างฟิล์ม	ทุกวัน
3.	ทำความสะอาดคาสเซต - สกรีน	สัปดาห์ละครั้ง
4.	ตรวจสอบสภาวะการอ่านฟิล์ม ทำความสะอาดตู้ไฟส่องฟิล์มและแว่นขยายที่ใช้ในการดูฟิล์ม	สัปดาห์ละครั้ง
5.	ควบคุมคุณภาพโดยใช้หุ่นจำลองเต้านม	เดือนละครั้ง
6.	ตรวจสอบสภาพเครื่องด้วยตา	เดือนละครั้ง
7.	วิเคราะห์อัตราการทำลายฟิล์มซ้ำ	3 เดือนครั้ง
8.	ตรวจสอบปริมาณตกค้างของไฮโปบนฟิล์ม	3 เดือนครั้ง
9.	ตรวจสอบระดับหมอกควัน (fog) ของห้องมืด	6 เดือนครั้ง
10.	ตรวจสอบความแนบชิดของสกรีนและฟิล์ม	6 เดือนครั้ง
11.	ตรวจสอบแรงกดของแผ่นกดเต้านม	6 เดือนครั้ง
12.	ในกรณีที่จะต้องมีการทำ breast intervention จะต้องตรวจสอบความแม่นยำของเครื่องถ่ายภาพรังสีระบบ stereotaxis	ทุกครั้งก่อนการทำ

- สำหรับเครื่อง Full-field digital mammography
ปฏิบัติตามมาตรฐานของบริษัท

References

1. การประเมินเทคโนโลยีการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรกที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย. กรมการแพทย์ กระทรวง สาธารณสุข. ตุลาคม 2546.
2. Lee CH, Dershaw D, Kopan D, Evan P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast Cancer Screening with Imaging: Recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. JACR 2010;7:18-27.
3. สมใจ ขาววิเศษ, สุเมธ รินสุรวงศ์, สมเกียรติ โพธิ์สัตย์ และคณะ. แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Mammography) ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านม. วารสารกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2545; 27: 454-462.
4. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADSTM) Forth Edition. Reston (VA): American College of Radiology, 2003.
5. ACR Practice Guideline for the Performance of Screening Mammography American College of Radiology. Revised 2008. Available from: URL http://www.acr.org/departments/stand_accred/standards/pdf/screening_mammography.pdf. Accessed on February 22nd, 2011.



แนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

แนวทางการตรวจวินิจฉัยโรคเต้านมที่พบบ่อย

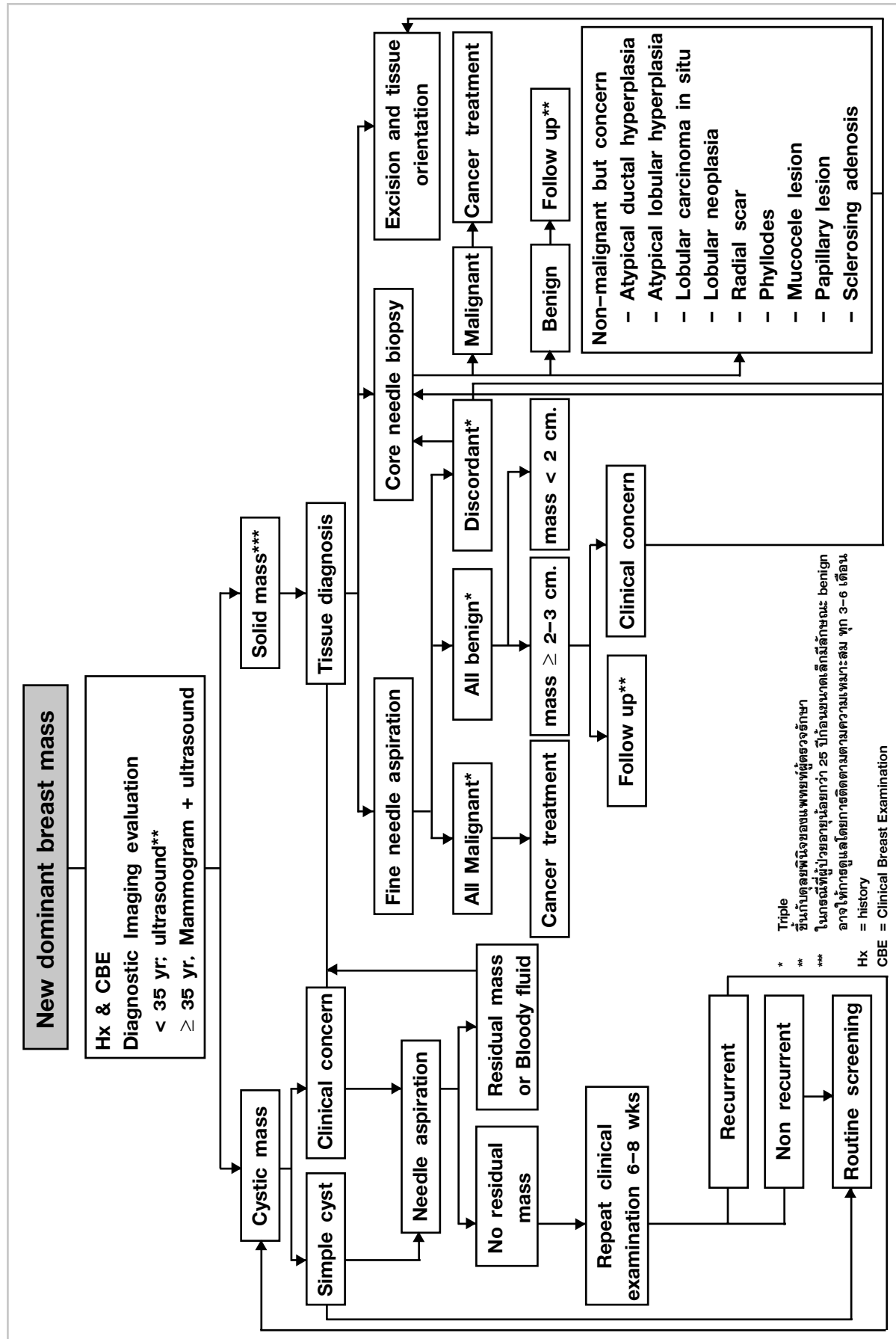
- อาการคลำได้ก้อนที่เต้านม (Breast mass)
- สารคัดหลั่งออกทางหัวนม (Nipple discharge)
- อาการเจ็บบริเวณเต้านม (Mastalgia)

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

- แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

หมายเหตุ: - แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเต้านมฉบับนี้ ใช้สำหรับสถานพยาบาลที่บุคลากรและทรัพยากรมีขีดความสามารถครบถ้วน และไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับการรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยรวมได้

- ให้แต่ละสถานพยาบาลพิจารณาจัดทำแนวทางการรักษาให้เหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้นๆ



Breast mass

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มาด้วยอาการคลำได้ก้อนที่เต้านม หลังจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย ยืนยันว่ามีก้อนที่เต้านมจริง อาจแนะนำให้ทำ ultrasound เต้านมในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 35 ปี สำหรับผู้หญิงอายุ 35 ปีขึ้นไป อาจแนะนำให้ทำ mammogram ร่วมด้วย โดยให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้ให้การรักษา เนื่องจากการทำแมมโมแกรมและหรืออัลตราซาวด์มีโอกาสเกิดผลลบลงได้ (false negative) 15 %⁽¹⁾

Cystic mass

- กรณี simple cyst แนะนำว่าสามารถใช้วิธีการตรวจติดตามได้ หรือทำ needle aspiration ถ้าของเหลวที่ได้ไม่มีลักษณะ bloody fluid และก้อนยุบหมด แนะนำให้ทำการตรวจติดตามในอีก 6-8 สัปดาห์ ถ้าไม่มีการกลับเป็นซ้ำ สามารถทำตาม screening program ปกติได้

- ถ้ามีลักษณะ bloody fluid หรือก้อนยุบไม่หมด หรือมีการกลับเป็นซ้ำของก้อนใน 6-8 สัปดาห์ แนะนำให้ทำการส่งตรวจต่อเพื่อให้ได้ tissue diagnosis

Solid mass

- เมื่อตรวจเต้านมพบ solid mass แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อด้วยวิธี fine needle aspiration^(2,3) หรือ core needle biopsy หรือ excision biopsy

- กรณีทำ triple assessment ด้วย clinical examination, imaging และ FNA มีผลการตรวจดังนี้

1. Benign ทั้งหมด แนะนำว่าสามารถรักษาด้วยการติดตามได้ ถ้าก้อนมีขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร การตรวจติดตามแนะนำให้ตรวจเต้านม ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 2 ปี ถ้ามีข้อสงสัยจากอาการทางคลินิกแนะนำให้ทำ core needle biopsy หรือ excision และถ้าก้อนมีขนาดใหญ่กว่า 2-3 ซม.แนะนำให้ทำ excision

2. Malignant ทั้งหมด สามารถให้การวินิจฉัยและรักษาตามแนวทางการรักษามะเร็งเต้านมได้

3. ไม่สอดคล้องกัน แนะนำให้เอาชิ้นเนื้อตรวจเพิ่มเติม เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

- แนะนำทำ excision ก้อน ในกรณี

1. ผล core biopsy เป็น⁽⁴⁻⁷⁾

- Atypical ductal hyperplasia
- Atypical lobular hyperplasia
- Lobular carcinoma in situ
- Lobular neoplasia
- Radial scar
- Phyllodes
- Mucoccele lesion
- Papillary lesion
- Sclerosing adenosis

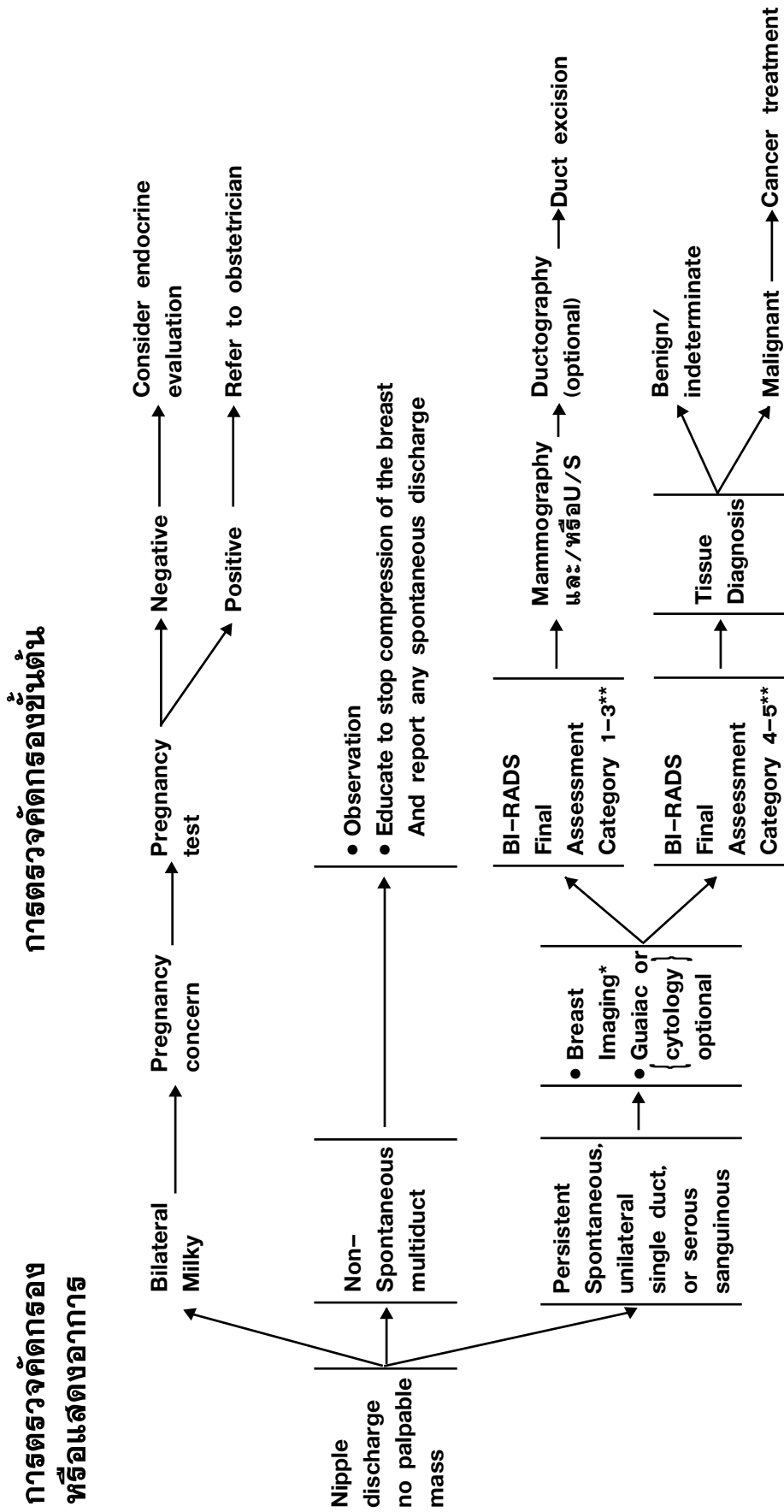
2. ก้อนมีขนาดใหญ่กว่า 2-3 เซนติเมตร หรือผู้ป่วยต้องการเอาออก
3. ถ้ามีข้อสงสัยจากอาการทางคลินิก

References

1. Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med.* 2003 Aug 19;139(4):274-84.
2. Wanebo HJ, Feldman PS, Wilhelm MC, Covell JL, Binns RL. Fine needle aspiration cytology in lieu of open biopsy in management of primary breast cancer. *Ann Surg.* 1984 May;199(5):569-79.
3. Rimsten A, Stenkvist B, Johanson H, Lindgren A. The diagnostic accuracy of palpation and fine-needle biopsy and an evaluation of their combined use in the diagnosis of breast lesions: report on a prospective study in 1244 women with symptoms. *Ann Surg.* 1975 Jul;182(1):1-8.
4. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer.* 2000 Oct 1;89(7):1502-11.
5. Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, Rebner M, Nees AV, Paramagul C. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? *Radiology.* 2004 Jun;231(3):813-9.
6. Maganini RO, Klem DA, Huston BJ, Bruner ES, Jacobs HK. Upgrade rate of core biopsy-determined atypical ductal hyperplasia by open excisional biopsy. *Am J Surg.* 2001 Oct;182(4):355-8.
7. Yeh IT, Dimitrov D, Otto P, Miller AR, Kahlenberg MS, Cruz A. Pathologic review of atypical hyperplasia identified by image-guided breast needle core biopsy. Correlation with excision specimen. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Jan;127(1):49-54.



การตรวจคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งเต้านม



* อาจทำ Ductography ร่วมด้วย

** ดูแนวทางการถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography)

Nipple discharge (สารคัดหลั่งออกทางหัวนม)

ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของสารคัดหลั่งที่ออกมาทางหัวนม แต่ไม่สามารถตรวจพบว่ามีก้อนผิดปกติที่เต้านมนั้น ควรจะต้องได้รับการตรวจในขั้นตอนแรกด้วยการประเมินลักษณะของสารคัดหลั่งที่ออกมาจากทางหัวนม ถ้าลักษณะของสารคัดหลั่งออกมาจากหัวนมทั้ง 2 ข้าง และมีลักษณะคล้ายน้ำนม นั้น ควรจะต้องได้รับการตรวจภาวะการตั้งครรภ์ หรืออาจจะต้องได้รับการตรวจในเรื่องภาวะที่ผิดปกติของระบบฮอร์โมนในร่างกายที่อาจผิดปกติ

สารคัดหลั่งที่มีลักษณะคล้ายน้ำนม (milky secretion) มีสาเหตุส่วนใหญ่จากการรับประทานยาบางกลุ่ม เช่น psychoactive drugs, antihypertensive medications, opiates, oral contraceptives และ estrogen

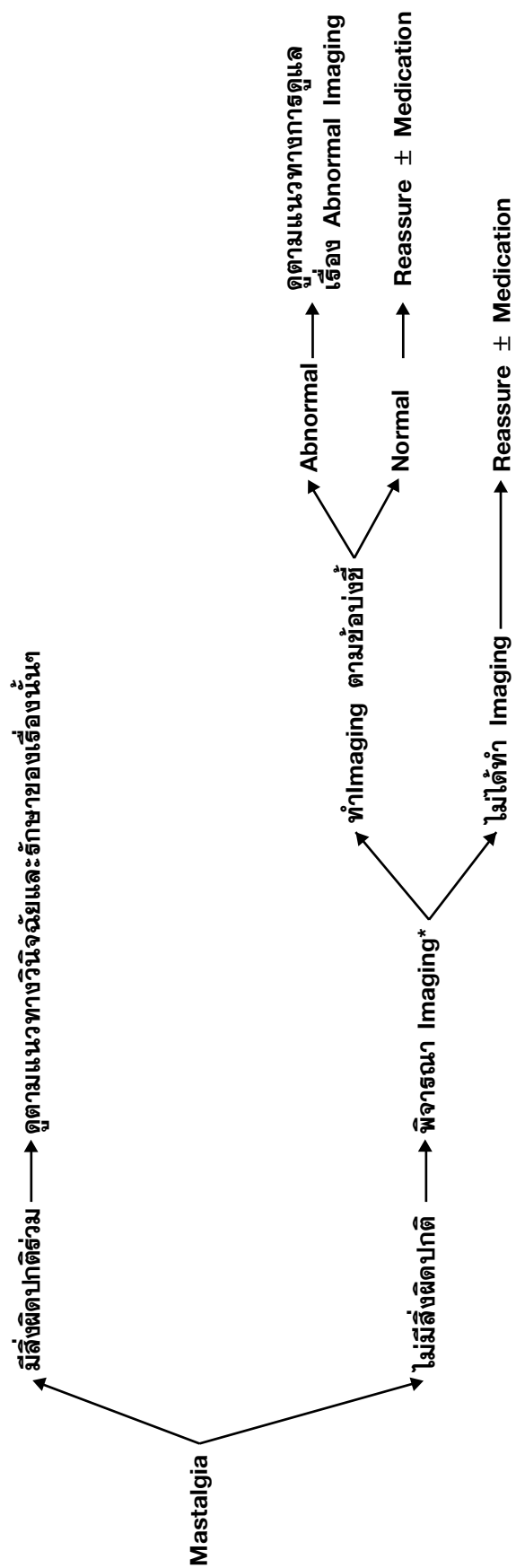
ในกรณีที่มีสารคัดหลั่ง ไม่ได้ออกมาเอง (non-spontaneous) หรือเกิดจากการบีบเค้นเต้านมหากผู้ป่วยมีอายุต่ำกว่า 40 ปี และออกมาจากท่อน้ำนมหลายๆ ท่อนั้นควรจะมีการเฝ้าติดตามสังเกตอาการของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ รวมทั้งจะต้องให้ความรู้และความสนใจแก่ผู้ป่วย ไม่แนะนำให้ไปบีบหรือกดเนื้อเต้านมอีกต่อไป สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี แนะนำให้ทำ screening mammogram และ/หรือ ultrasound ร่วมด้วย และให้ทำการรักษาตามผลการตรวจที่ได้รับ รวมทั้งต้องให้ความรู้ความเข้าใจเหมือนในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี

ลักษณะของสารคัดหลั่งที่ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษ คือ pathological discharge ซึ่งมีลักษณะของสารคัดหลั่งที่ออกมาคงที่ โดยไม่ได้เกิดจากการไปบีบเค้น, ออกมาข้างใดข้างหนึ่งและลักษณะที่เป็น serous sanguinous หรือ serosanguinous อาจตรวจ guaiac test และ cytology เพิ่มเติมถ้าอยู่ในสถานที่ที่สามารถส่งตรวจได้ ถึงแม้ผลการตรวจ test ดังกล่าวได้ผลลบ (negative result) ก็จะต้องทำการตรวจรักษาในลำดับต่อไป เนื่องจากไม่สามารถวินิจฉัยแยกจากโรคมะเร็งออกได้ แนะนำให้ทำ duct excision ในผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวทุกราย

อาจทำ ductography ก่อนผ่าตัดเพื่อประโยชน์สำหรับดูลักษณะความผิดปกติที่เกิดขึ้นชนิดผิดปกติหลายตำแหน่ง (multiple lesions)

ในผู้ป่วยที่มี BI-RADS 4 หรือ 5 นั้น ก็ควรจะมีการส่งตรวจวินิจฉัยต่อซึ่งถ้าผลของการตรวจเป็นแบบ benign หรือ intermediate การส่งตรวจ ductography ก็แนะนำให้ทำถ้าอยู่ในสถานที่ที่สามารถส่งตรวจได้และถ้าจะนำผู้ป่วยไปผ่าตัดทำ duct excision แต่ถ้าผลการตรวจพบว่าเป็นมะเร็ง ผู้ป่วยก็ควรจะได้รับ การรักษาตามแนวทางต่อไป





* ทำ Imaging ตามข้อบ่งชี้

Mastalgia

อาการเจ็บบริเวณเต้านมเป็นอาการที่พบบ่อยในผู้หญิงและมีความรุนแรงที่แตกต่างกันไป แบ่งออกเป็นอาการเจ็บที่เต้านม และเจ็บบริเวณ chest wall* ซึ่งอาจจะรุนแรงมากจนมีผลต่อคุณภาพชีวิตได้ และอาจจะเป็นเรื้อรังได้บ่อยๆ

อาการเจ็บเต้านมอาจตรวจพบสิ่งผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วยได้ เช่น ก้อน ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บเต้านมเพียงอย่างเดียวและไม่มีความผิดปกติอื่น ส่วนใหญ่ไม่ได้มีสาเหตุจากมะเร็ง

แนวทางการดูแลอาการเจ็บเต้านมนั้น ต้องตรวจประเมินว่ามีสิ่งผิดปกติอื่นร่วมด้วยหรือไม่ ซึ่งต้องดูแลไปตามสิ่งผิดปกติอื่น เช่น เรื่องก้อน, nipple discharge แต่ถ้าไม่มีสิ่งผิดปกติอื่นร่วมด้วย ให้พิจารณาทำ breast imaging ตามข้อบ่งชี้ (ดูแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม)

ในกรณีที่ทำ imaging ถ้าพบสิ่งผิดปกติ ให้ดูแลตามแนวทางการวินิจฉัยนั้น แต่ถ้าไม่พบสิ่งผิดปกติ ก็ให้คำแนะนำผู้ป่วยและการรักษาตามความจำเป็น

ในกรณีที่ไม่ได้ทำ imaging และไม่พบสิ่งผิดปกติใดๆ ให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการเจ็บเต้านมและพิจารณาให้การรักษาตามความจำเป็น



* Chest wall pain หมายถึง No pattern; any age; almost always unilateral; consider costochondritis (Tietze's syndrome), musculo-skeletal origin, surgical trauma, referred pain.

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด แบ่งการรักษาตามระยะของโรค (staging) ได้ดังนี้

Stage 0 (Pure Noninvasive Carcinomas)

1. Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)

แนะนำการรักษา LCIS ด้วยการเฝ้าระวัง (surveillance)⁽¹⁾

เนื่องจาก LCIS มีโอกาสเกิด invasive carcinoma ต่ำ (ประมาณ 21% over 15 years) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องนัดมาติดตามการรักษาโดยการตรวจร่างกายทุก 6-12 เดือน และ ทำ mammogram ปีละครั้ง นอกจากนี้อาจพิจารณา risk reduction ซึ่งในปัจจุบันมีข้อแนะนำ 2 วิธี

1. โดยการใช้ยาเพื่อลดโอกาสเกิด invasive carcinoma ซึ่งแนะนำให้ใช้ดังนี้

- tamoxifen⁽²⁾ เป็นเวลา 5 ปี
- ส่วนยาตัวอื่นเช่น กลุ่ม aromatase inhibitors ในขณะนี้ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ^(1,3)

2. โดยการผ่าตัด การทำ bilateral prophylactic mastectomies ± reconstruction จะใช้เป็นทางเลือกแทน เช่น ในผู้ป่วย high risk, ไม่ยอมรับอัตราเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเป็นมะเร็งเต้านมทั้งสองข้างในอนาคต และควรตัดเต้านมออกทั้ง 2 ข้าง เพราะมีโอกาสเกิด invasive carcinoma ในผู้ป่วย LCIS จะเท่ากันทั้ง 2 ข้าง (8-11 เท่าของประชากรทั่วไป หรือประมาณ 1% ต่อปี, subsequent carcinoma เป็น invasive ductal มากกว่า lobular carcinoma)⁽⁴⁾

อนึ่งการทำ mastectomy ± contralateral breast biopsy ในปัจจุบันไม่นิยมแล้ว เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็น LCIS มีโอกาสเกิด invasive carcinoma ต่ำ การทำ mastectomy มีข้อเสียมากกว่าและเปลืองค่าใช้จ่าย ส่วนการตัดชิ้นเนื้อจากเต้านมอีกข้างก็อาจจะไม่ได้ตำแหน่งที่เป็นมะเร็ง โอกาสของการเกิดมะเร็งยังคงเท่าเดิม⁽⁵⁾

2. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)

การรักษามีทางเลือกดังนี้

1. Total mastectomy ± reconstruction
2. Wide local excision + radiotherapy
3. Wide local excision alone

การรักษาโดย total mastectomy เป็นที่ยอมรับว่าได้ผลดี (survival 98-99%) มีโอกาสเกิด local recurrence (0-2%) ได้น้อยกว่าวิธีอื่นๆ ดังนั้น DCIS ทุกขนาดหรือหลายตำแหน่งสามารถเลือกใช้วิธีนี้

การรักษาโดย wide local excision + radiotherapy มีโอกาสเกิด local recurrence น้อยกว่าการทำ wide local excision เพียงอย่างเดียว คือ จาก 10.4% เป็น 7.5% ที่ 5 ปี^(6,7) จึงเป็นที่ยอมรับได้ และ overall survival ก็เท่ากับการรักษาโดย total mastectomy การทำผ่าตัดควรได้ free margin และตามด้วยการฉายแสง⁽⁷⁾ ซึ่งวิธีนี้ไม่เหมาะถ้ามี DCIS หลายตำแหน่ง หรือก้อนโตมากและผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้ามในการฉายแสง

การรักษาโดย wide local excision alone ใช้ในคนไข้ที่มีก้อนเล็กกว่า 0.5 เซนติเมตร, low grade, noncomedonecrosis นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึง อายุของผู้ป่วย และ margin ของการผ่าตัดด้วย⁽⁸⁾

ไม่แนะนำให้ทำ axillary dissection ในผู้ป่วย DCIS เพราะโอกาสที่จะพบมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมีน้อย (1.7%)⁽⁹⁾ เนื่องจากการทำ sentinel node biopsy ทำได้ง่ายและผลแทรกซ้อนต่ำ ถ้าผู้ป่วยเลือกวิธี mastectomy อาจพิจารณาทำ sentinel lymph node biopsy⁽¹⁰⁻¹²⁾ ผู้ป่วย DCIS ที่มี microinvasion แนะนำให้ทำ sentinel lymph node biopsy ร่วมด้วย ถ้าทำ sentinel lymph node biopsy ไม่ได้ ควรทำ axillary lymph node dissection

ผู้ป่วย DCIS ต้องนัดมาติดตามการรักษาโดยการตรวจร่างกายทุก 6 เดือน และทำ mammogram ปีละครั้ง นอกจากนี้อาจพิจารณาให้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปี เพื่อลดโอกาสเกิด invasive carcinoma (ลดจาก 13% เป็น 8.8% ที่ระยะเวลา 5 ปี)^(13, 14)

Stage I, IIA, IIB Invasive Breast Cancer

การรักษามีทางเลือกดังนี้

1. Total mastectomy + axillary management* ± reconstruction เช่น Total mastectomy + sentinel lymph node biopsy, Modified radical mastectomy (MRM)

2. Breast conserving therapy (BCT) หมายถึงการทำ breast conserving surgery ร่วมกับ axillary management* และ radiotherapy) ถ้าไม่มีข้อห้าม (ดูหน้า 41)

การผ่าตัดทั้งสองวิธีมี overall survival เท่ากัน⁽¹⁵⁻²²⁾ จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับความคิดเห็นของผู้ป่วย และทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

หนึ่งในกรณีที่ผู้ป่วย stage IIA (T2 N0 M0) และ stage IIB (T2 N1 M0, T3 N0 M0) ถ้ามีความประสงค์จะเก็บเต้านมและไม่มีข้อห้ามของการทำ breast conserving therapy (BCT) อาจพิจารณาการให้ preoperative systemic therapy เพื่อทำให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง^(23, 24)

Stage III Invasive Breast Cancer

• Operable Locally Advanced Breast Cancer

การผ่าตัดรักษามีทางเลือกดังนี้

1. Modified radical mastectomy ? reconstruction

2. Preoperative systemic therapy + BCT or MRM ถ้าไม่สามารถทำ BCT ได้ จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับความคิดเห็นของผู้ป่วยร่วมกับทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

• Inoperable Locally Advanced Breast Cancer

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาโดย preoperative systemic therapy แล้วตามด้วยการผ่าตัดซึ่งมีทางเลือกดังนี้

1. Modified radical mastectomy ± reconstruction

* การทำ axillary management ให้ดูรายละเอียดในหน้า 40

2. Breast conserving therapy

จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของผู้ป่วยร่วมกับทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

Stage IV Metastatic Breast Cancer

การรักษา stage IV breast cancer เป็นการรักษาด้วย systemic โดยการให้ chemotherapy และ/หรือ hormonal therapy เป็นหลัก ให้ดูรายละเอียดในแนวทางการรักษาของการใช้ยา

บทบาทของศัลยกรรมมีเพียงเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน หรือเป็น local control และรักษาตามอาการเช่น ในรายที่มีมะเร็งกระจายไปที่กระดูกอาจจำเป็นต้องผ่าตัดตามกระดูกร่วมกับรังสีรักษา ในรายที่มีมะเร็งกระจายไปที่สมองอาจพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัดถ้าเป็นก้อนเดียวและไม่มีมีการกระจายไปยังอวัยวะสำคัญอื่นๆ ในรายที่มี massive pleural effusion รักษาโดย pleural tapping and pleurodesis เป็นต้น

Local recurrent Breast Cancer

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ mastectomy เมื่อมี local recurrence โดยที่ไม่มีการกระจายไปที่อื่น ถ้าสามารถผ่าตัดได้ควรได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเอา local recurrence ออกโดยให้ได้ free margin แล้วตามด้วยการฉายรังสี ในกรณีที่ไม่ได้มีการฉายรังสีมาก่อนหรือรังสีแพทย์พิจารณาให้ฉายรังสี (ดูที่หน้า 48) หลังจากนั้นควรพิจารณาให้ systemic treatment หรือการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ตามความเหมาะสมต่อไป

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCT เมื่อมี local recurrence โดยที่ไม่มีการกระจายไปที่อื่น ควรได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด total mastectomy หรืออาจทำ lumpectomy อีกครั้งหนึ่งได้แล้วตามด้วยการรักษาวิธีอื่นๆ ตามความเหมาะสม

ข้อห้ามของการทำ BCT (contraindications for BCT)

1. Prior radiotherapy to the breast or chest wall
2. RT during pregnancy
3. Diffuse suspicious or malignant appearing microcalcifications
4. Widespread disease that cannot be incorporated by local excision through a single incision that achieves negative margins with a satisfactory cosmetic result
5. Positive pathologic margin

Axillary management มี 2 ทางเลือก คือ

1. การทำ axillary lymph node dissection (ALND) ให้ทำในระดับ level I และ level II จะทำถึง level III เมื่อคลำต่อมน้ำเหลืองได้และสงสัยว่ามีการแพร่กระจายไปถึง level II ขณะทำการผ่าตัด และการทำ ALND ควรได้ต่อมน้ำเหลืองไม่น้อยกว่า 10 ต่อมน้ำ

2. การทำ sentinel lymph node biopsy (SLNB) เป็นอีกทางเลือกแทน ALND ในกรณีที่คาดว่าไม่มีการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

แนวทางการปฏิบัติเมื่อทราบผลการตรวจ sentinel node

1. ถ้า sentinel node negative (ไม่มี metastasis) ไม่แนะนำให้ทำ axillary lymph node dissection
2. ถ้า sentinel node พบมี isolated tumor cell (< 0.2 mm.) ไม่แนะนำให้ทำ axillary lymph node dissection
3. ถ้า sentinel node พบมี micrometastasis (> 0.2 mm แต่ < 2 mm) อาจพิจารณาทำ axillary lymph node dissection
4. ถ้า sentinel node positive (มี metastasis > 2 mm.) แนะนำให้ทำ axillary lymph node dissection level I/II อย่างไรก็ตามเริ่มมีข้อมูลว่าอาจจะไม่จำเป็นต้องทำ axillary lymph node dissection
5. ถ้าหา sentinel node ไม่พบแนะนำให้ทำ axillary lymph node dissection level I/II

Oncoplastic Breast Surgery⁽²⁵⁾

ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธีการผ่าตัด อาจนำเทคนิค Oncoplastic surgery ในรูปแบบต่างๆ มาพิจารณาตามความเหมาะสมและความต้องการของผู้ป่วยแต่ละบุคคล เพื่อประโยชน์ในการเพิ่มคุณภาพชีวิต โดยให้คำนึงถึงปัจจัยดังต่อไปนี้

- ต้องไม่มีผลเสียต่ออัตราการกลับซ้ำของโรค และอัตราการรอดชีวิต รวมถึงการตรวจติดตามการรักษา
- ไม่ควรทำให้เกิดความล่าช้าในการให้การรักษาเสริม โดยสามารถทำในผู้ป่วยที่ทำ Breast conserving surgery หรือ Total mastectomy ซึ่งสามารถทำได้ทันทีในการผ่าตัดครั้งเดียวกันหรือพิจารณาทำที่หลังการรักษาเสริมได้

Oncoplastic in Breast conserving surgery

ในผู้ป่วยที่ต้องการเก็บเต้านมเดิมไว้ อาจพิจารณานำเทคนิค oncoplastic มาช่วยลดการเกิด Breast deformity เพิ่มความสมดุลของเต้านมทั้งสองข้าง ช่วยเพิ่ม margin หรือช่วยให้การฉายแสงง่ายขึ้น โดยอาจพิจารณาในรายที่มีลักษณะดังนี้

- resection of more than 20% of the breast volume;
- central, medial and lower pole resections;
- axillary dissection through lumpectomy incision;
- periareolar incisions in inferior quadrants;
- incomplete mobilization of breast parenchyma to allow reshaping of the breast.

Breast reconstruction

การทำ Breast reconstruction สามารถทำได้ทั้ง Immediate หรือ Delayed reconstruction ในการทำ Immediate breast reconstruction การทำ Skin sparing mastectomy พบว่าผลในการจัดการ Primary tumor ให้ผลเทียบเท่าการทำ Standard mastectomy แนะนำว่าไม่ควรทำ immediate breast reconstruction ในผู้ป่วยต่อไปนี้

- Non-resectable local chest wall disease
- Rapidly progressive systemic disease
- Patients who have serious co-morbidity
- Patients who are psychologically unsuitable

References

1. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Nov 16;97(22):1652-62.
2. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Nov 3;91(21):1829-46.
3. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *Jama.* 2006 Jun 21;295(23):2727-41.
4. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5534-41.
5. Cody HS, 3rd. Routine contralateral breast biopsy: helpful or irrelevant? Experience in 871 patients, 1979-1993. *Ann Surg.* 1997 Apr;225(4):370-6.
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):441-52.
7. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet.* 2000 Feb 12;355(9203):528-33.
8. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 1999 May 13;340(19):1455-61.
9. Kelly TA, Kim JA, Patrick R, Grundfest S, Crowe JP. Axillary lymph node metastases in patients with a final diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Am J Surg.* 2003 Oct;186(4):368-70.
10. Goyal A, Douglas-Jones A, Monypenny I, Sweetland H, Stevens G, Mansel RE. Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ?: analysis of 587 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Aug;98(3):311-4.
11. Veronesi P, Intra M, Vento AR, Naninato P, Caldarella P, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ? *Breast.* 2005 Dec;14(6):520-2.
12. Zavagno G, Carcoforo P, Marconato R, Franchini Z, Scalco G, Burelli P, et al. Role of axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *BMC Cancer.* 2005 Mar 11;5:28.
13. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):1993-2000.
14. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol.* 2001 Aug;28(4):400-18.
15. Fisher B 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; 347:1233.

16. Veronesi U 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; 347:1227.
17. Jacobson JA et al: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer, *N Engl J Med* 1995; 332:951.
18. Van Dongen JA et al: Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 1081, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer, *Eur J Cancer* 1992; 28:801.
19. Van Dongen JA et al: Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer: EORCT 1080 trial, *J Natl Cancer Inst* 1992; 11: 15.
20. Bilchert-Toft M et al: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis, *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:19.
21. Arriagada R et al, for the Institute Gustave Roussy Breast Cancer Group: Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data, *J Clin Oncol* 1996; 14:1558.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials, *N Engl J Med* 1995; 333:1444.
23. Van der Hage JA et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902, *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224.
24. Fisher B et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18, *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483.
25. Oncoplastic breast surgery e A guide to good practice, Association of Breast Surgery at BASO, BAPRAS and the Training Interface Group in Breast Surgery / *EJSO* 33 (2007) S1eS23



แนวทางรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (Radiation Therapy for Breast Cancer)

การรักษามะเร็งเต้านมให้ได้ผลดีเป็นที่ทราบกันดีว่า ต้องใช้การรักษาด้วยการผ่าตัด
การฉายรังสี เคมีบำบัด และ/หรือ ฮอร์โมนบำบัด

บทบาทรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แบ่งออกเป็นกลุ่ม ดังนี้คือ

1. Postmastectomy Radiotherapy (PMRT)
2. Breast Conserving Therapy (BCT)
 - 2.1 Invasive Breast Cancer
 - 2.2 Ductal Carcinoma In Situ
3. Locally Advanced Breast Cancer
4. Palliative Radiation Therapy
5. Locoregional Recurrence Breast Cancer
6. Ovarian Castration

1. Postmastectomy Radiotherapy

เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าการผ่าตัด modified radical mastectomy เป็นการรักษาหลักที่ถือเป็นการรักษา
แบบมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น operable breast cancer⁽¹⁾ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง
ยังคงมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดขึ้น ที่บริเวณแผลผ่าตัดบนหน้าอกและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง⁽²⁾

จากการศึกษารายงานอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence) หลังจาก
การทำ modified radical mastectomy พบว่าขึ้นกับ T และ N stage⁽²⁻⁵⁾

ส่วนใหญ่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำที่บริเวณ chest wall และ supraclavicular nodes ส่วนตำแหน่งอื่นๆ
พบได้น้อย นอกจากนี้สิ่งสำคัญคือเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่แล้ว จะก่อให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์
หรือความทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วย เช่น มี ulceration, bleeding, pain, arm edema หรืออาจมี brachial plexus
compression และมักจะไม่สามารถควบคุมโรคได้

รายงานการศึกษาการใช้รังสีรักษาหลังการทำผ่าตัด mastectomy พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์กลับ
เป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจะลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคได้อย่างน้อย
ครึ่งหนึ่ง ถึงสองในสามของผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม high risk⁽⁶⁻⁹⁾

ปัจจุบัน ข้อบ่งชี้ของการให้ postmastectomy radiotherapy มีดังนี้คือ

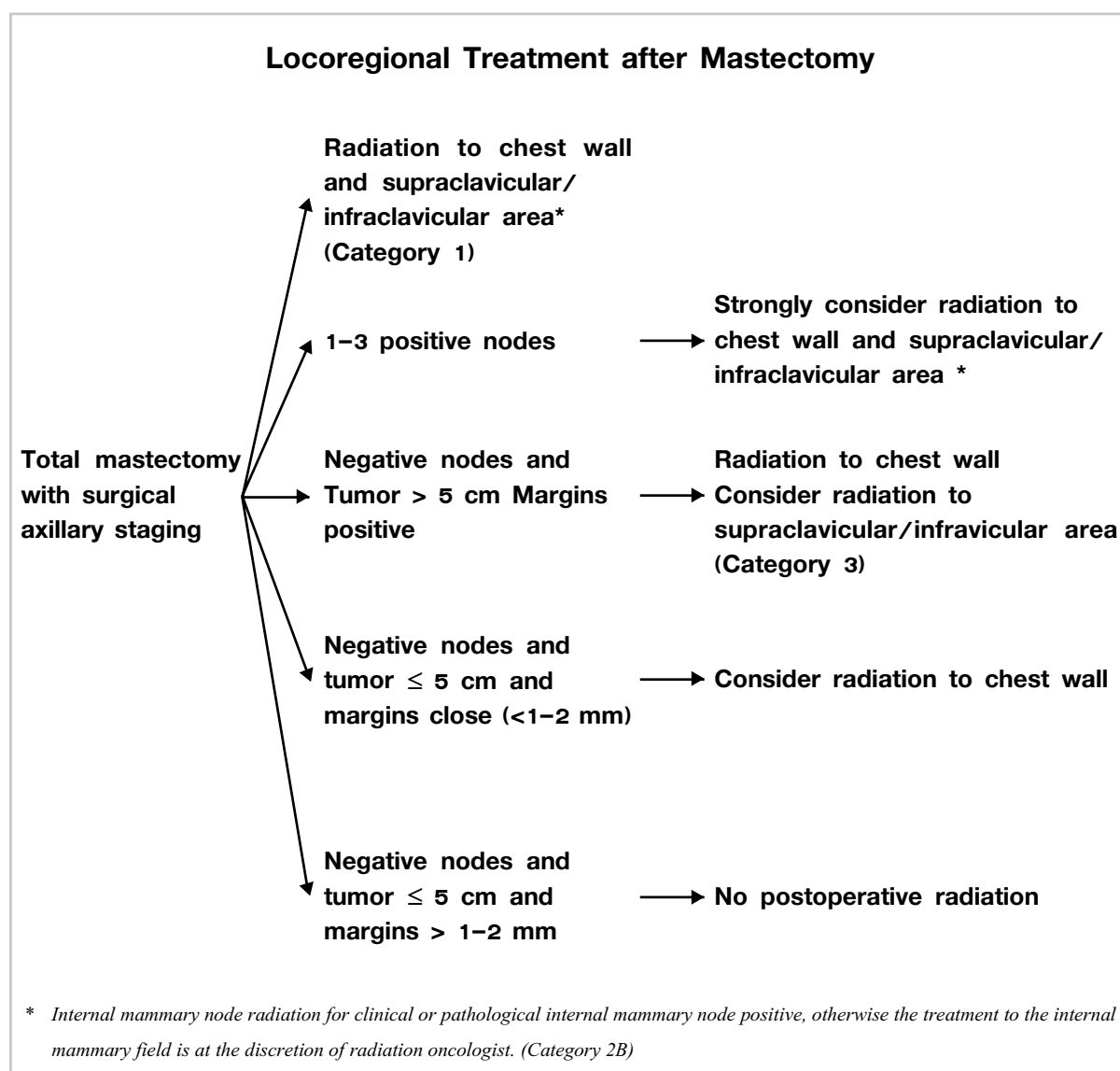
1. Four or more positive axillary lymph nodes

2. $\geq T3$ tumor
3. Positive or close ($< 1-2$ mm) surgical margins (ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา)
4. Pectoral fascia involvement
5. Grossly extracapsular invasion (fixed or matted nodes)

หมายเหตุ: สามารถให้ postmastectomy radiotherapy ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาในกรณี

1. 1-3 positive axillary nodes โดยดูตามปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ inadequate axillary lymph node dissection, T size, grade, margin, อายุ ฯลฯ
2. T2 tumor เมื่อเทียบกับขนาดเต้านมของผู้ป่วยแล้วมีขนาดใหญ่ หรือมีภาวะ extensive lymphovascular invasion

แนะนำให้เริ่มรังสีรักษา ภายใน 4-8 สัปดาห์ หลังผ่าตัด แต่หากมีความจำเป็นต้องให้เคมีบำบัดด้วย สามารถเริ่มรังสีรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว แต่ไม่ควรเกิน 6 เดือนหลังผ่าตัด



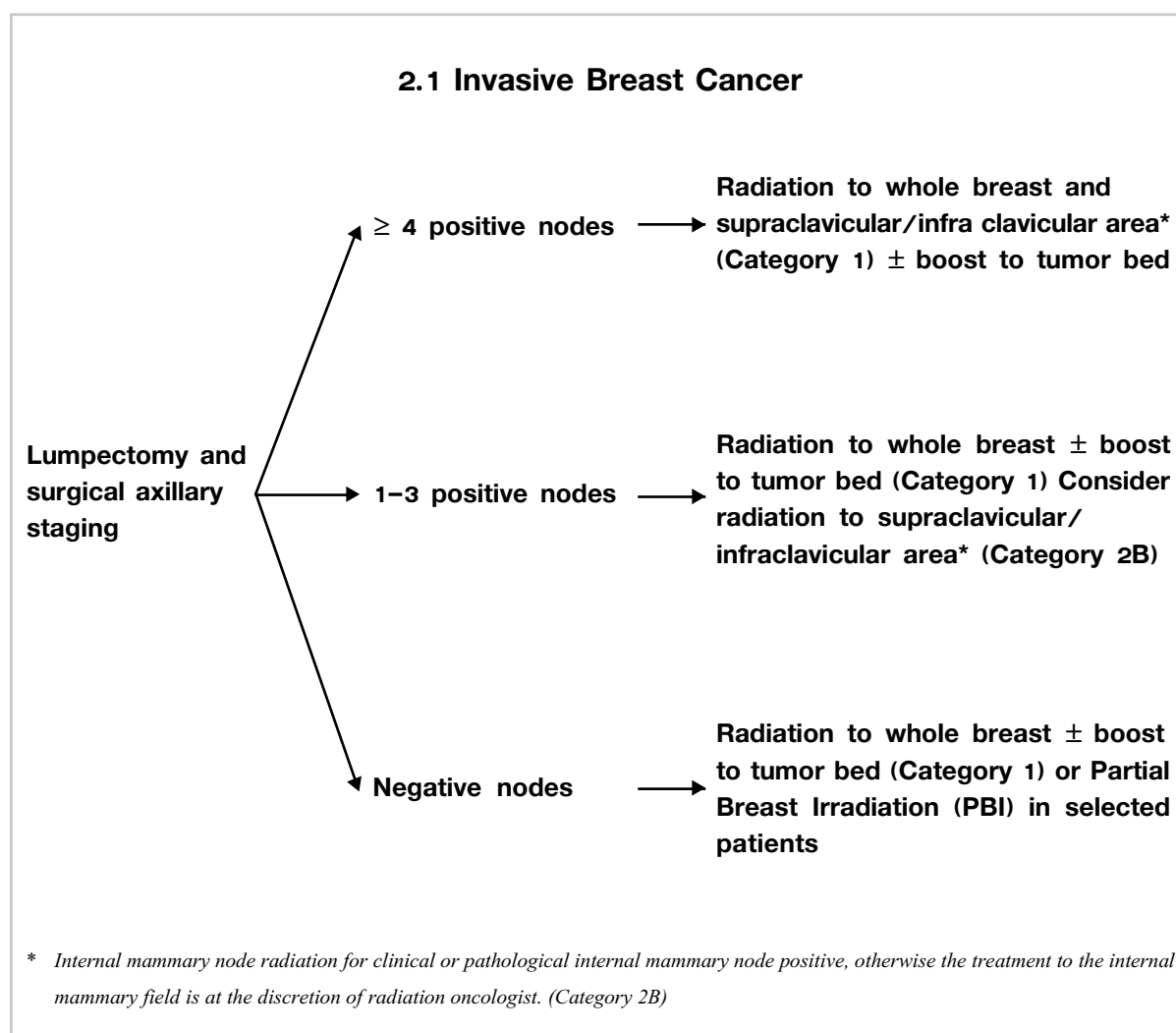
Radiation in Breast Reconstruction

Cosmetic result จะดีกว่า และ complication น้อยกว่า ถ้าใช้วิธี autologous tissue reconstruction เมื่อเทียบกับวิธี prosthesis

2. Breast Conserving Therapy

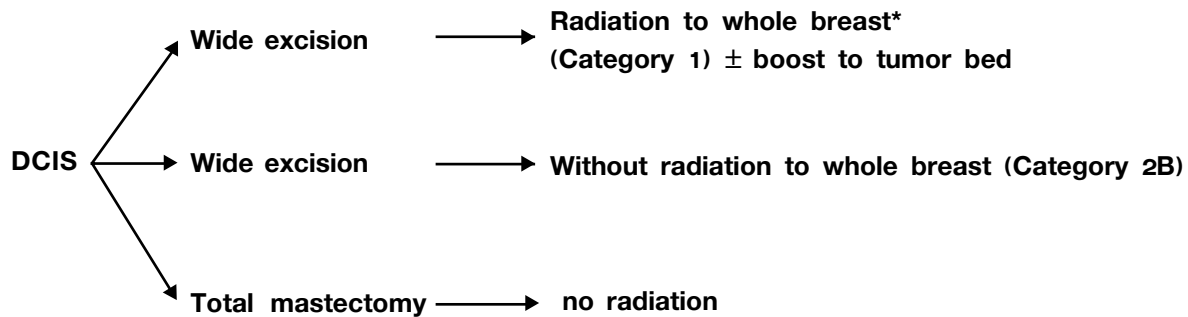
ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 มีการศึกษาพบว่า Breast conserving surgery (BCS) ร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านม ได้ผลการรักษาเท่ากับการทำ mastectomy⁽¹⁰⁻¹⁶⁾ แต่หากทำผ่าตัด BCS อย่างเดียวโดยไม่มีการฉายรังสีที่เต้านม ร่วมด้วย จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านมสูง 30-40%

แนะนำให้เริ่มรังสีรักษา ภายใน 4-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด แต่หากมีความจำเป็นต้องให้เคมีบำบัดด้วย สามารถเริ่มรังสีรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบแล้วแต่ไม่ควรเกิน 6 เดือนหลังผ่าตัด



หมายเหตุ: แนะนำให้ Boost tumor bed ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด Local failure ดังนี้ อายุ น้อยกว่า 50 ปี positive axillary nodes, lymphovascular invasion, close margins

2.2 Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾



* Radiation to the whole breast reduces recurrence rates about 50%. Factors determine risk of local recurrence include tumor size, grade, margin, and age.

3. Locally Advanced Breast Cancer⁽²⁰⁻²²⁾

Locally advanced breast cancer ได้แก่ T3-4 Tumor, N2-3 Tumor ที่ไม่มี distant metastasis ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าให้การรักษาเฉพาะที่เพียงอย่างเดียวพบว่า 80% ของผู้ป่วยจะเกิดการแพร่กระจายของโรค การรักษาจึงใช้เป็น combined modality therapy โดยให้ Neoadjuvant Systemic Therapy ตามด้วยการผ่าตัดและฉายรังสีบริเวณ chest wall หรือ breast และ supraclavicular area

หากหลังจากการให้ Neoadjuvant Systemic Therapy แล้วยังไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาให้รังสีที่ breast และ supraclavicular area⁽²³⁾ แล้วพิจารณาผ่าตัดถ้าทำได้

4. Palliative Radiation Therapy

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายของโรค ก่อให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง รังสีรักษามีบทบาทสำคัญคือ มีประสิทธิภาพที่ดีในการลดอาการทุกข์ทรมานของผู้ป่วย เช่น ภาวะต่อไปนี้

1. การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมไปที่กระดูกและก่อให้เกิดอาการปวด เป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุด การฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการปวด ป้องกันกระดูกหักหรือการยุบตัวของกระดูกไม่ให้ไปกดไขสันหลัง เป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดวิธีหนึ่ง นอกจากนี้ยังเป็นวิธีการที่ง่าย สะดวก ประหยัด ใช้เวลาการรักษาสั้น ส่วนมากจะใช้ปริมาณรังสี 20 Gy / 5F / wk หรือ 30 Gy / 10 F / 2 wks(24-25) หรืออาจใช้เป็น single fraction 8-10 Gy สำหรับผู้ป่วยที่มี life span สั้น เดินทางลำบาก หรือในบริเวณที่ฉายรังสีมีขนาดเล็กและไม่มีอวัยวะสำคัญที่ไวต่อรังสี

2. การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมสู่สมอง ถ้าเป็น solitary lesion อยู่ในตำแหน่งที่สามารถทำผ่าตัดได้โดยง่าย อาจพิจารณาทำผ่าตัดก่อนออกแล้วตามด้วยการฉายรังสี แต่ถ้าเป็น multiple brain metastasis

นิยมใช้ palliative whole brain radiation โดยใช้ปริมาณรังสี 30 Gy / 10F / 2 wks. และอาจพิจารณา local tumor boost ด้วย stereotactic radiotherapy (SRT) หรือ stereotactic radiosurgery (SRS) ในกรณีที่มี brain metastasis ไม่เกิน 3 lesions⁽²⁶⁻²⁹⁾

3. การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมสู่ต่อมน้ำเหลืองในช่องทรวงอก อาจก่อให้เกิดอาการ superior vena cava obstruction (SVCO) รังสีรักษาก็เป็นการรักษาวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและได้ผลเร็ว ส่วนใหญ่ใช้ปริมาณรังสี 30 Gy / 10F / 2 wks.

5. Locoregional Recurrence

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่เพียงอย่างเดียว แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ mastectomy กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ BCT มาก่อน

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ mastectomy

- ถ้าทำผ่าตัดได้ ควรพิจารณาผ่าตัดก่อนมะเร็งออกแล้วตามด้วยการฉายรังสี ถ้าไม่เคยฉายรังสีมาก่อน
- ในกรณีที่เคยฉายรังสีมาก่อน หากพิจารณาแล้วว่าการฉายรังสีซ้ำนั้นปลอดภัยและเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยสามารถฉายรังสีซ้ำได้
- ถ้าทำผ่าตัดไม่ได้ให้ใช้รังสีรักษา⁽³⁰⁻³¹⁾
- สำหรับ Systemic treatment ให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป⁽³²⁻³⁴⁾

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ BCT

- ควรทำการผ่าตัดตามดุลยพินิจของศัลยแพทย์ ส่วนการฉายรังสีและ Systemic treatment ให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป⁽³²⁻³⁴⁾

6. Ovarian Castration

สามารถใช้ในผู้ป่วย Premenopause ที่มีการแพร่กระจายของโรคและ Hormone Receptor Positive โดยฉายรังสีครอบคลุม true pelvis dose 14 - 20 Gy ใน 4-5 ครั้ง ขึ้นอยู่กับสภาพและภาวะประจำเดือนของผู้ป่วย⁽³⁵⁾

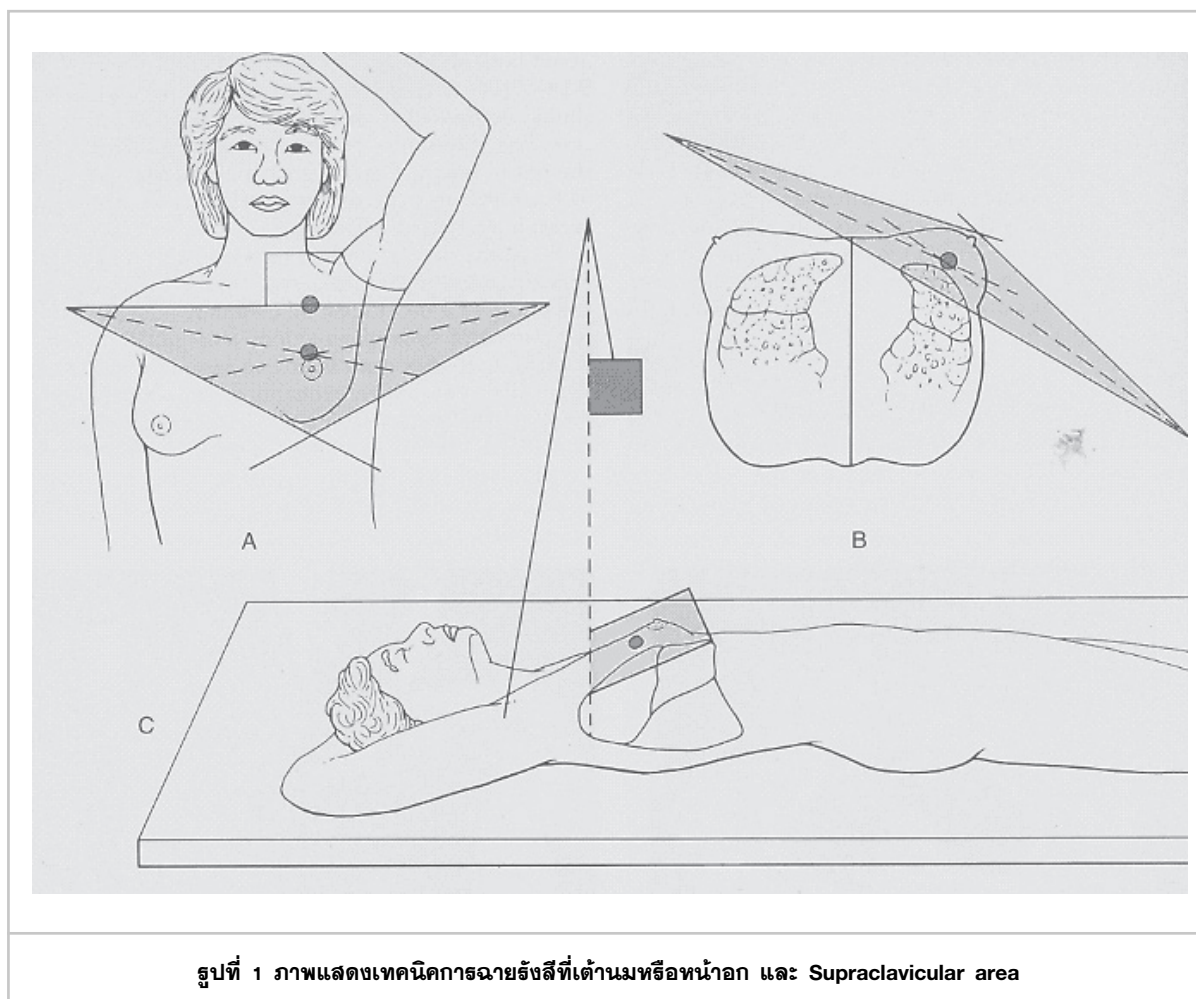
เทคนิคการฉายรังสี^(36, 37)

1. การฉายรังสีบริเวณ chest wall หรือ intact breast (รูปที่ 1)

โดยใช้ medial และ lateral tangential portals ครอบคลุม chest wall หรือ whole breast และพยายามให้รังสีถูกเนื้อปอดและหัวใจให้น้อยที่สุด มีขอบเขตของ field ดังนี้

- Upper margin : ขอบล่างของ clavicular head
- Medial margin : midline หรือข้าม midline ไปด้านตรงข้ามประมาณ 1 เซนติเมตร
- Lateral margin : mid axillary line หรือประมาณ 2 เซนติเมตร จากขอบข้างของ breast tissue

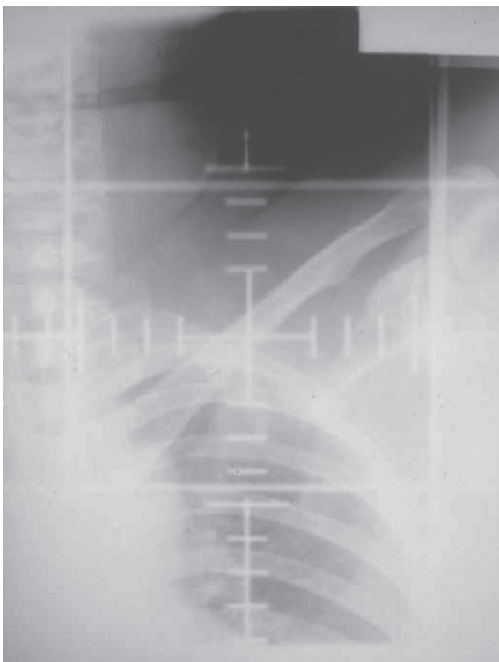
- Inferior margin : 1-2 เซนติเมตร ใต้ต่อ inframammary fold
- ปริมาณรังสี 45-50 Gy / 25 F / 5 wks หรือ 42.5 Gy / 16 F⁽³⁸⁾
- ถ้าเป็น BCT พิจารณา boost tumor bed 10-20 Gy / 5-10 F



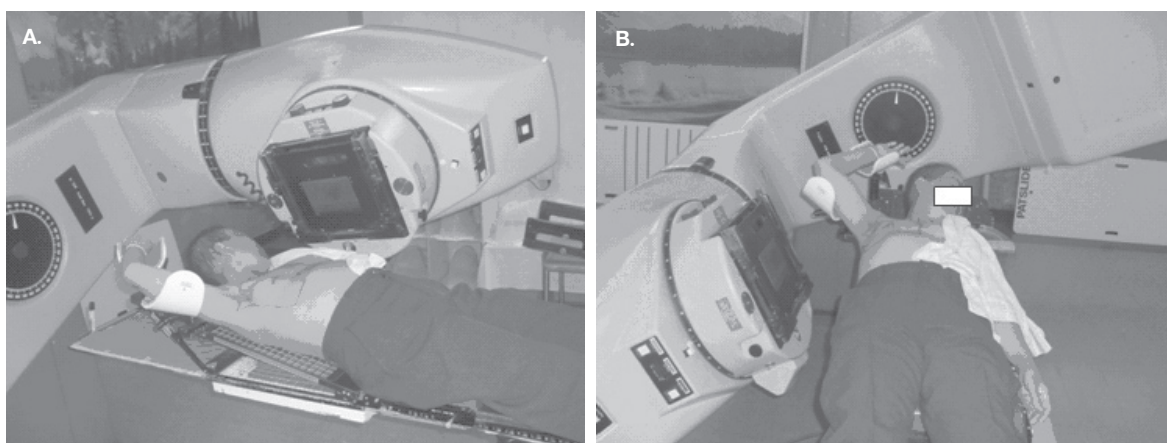
2. Supraclavicular area (รูปที่ 2)

เป็นการฉายรังสีเพื่อควบคุมโรคบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่อยู่เหนือและใต้ ต่อกระดูกไหปลาร้าและบางส่วนของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้

- Inferior border: 1st หรือ 2nd intercostal space ขนานกับ upper margin ของ chest wall field
- Medial border: 1 เซนติเมตร จาก midline ขนานขึ้น ไปตามขอบในของ sternocleidomastoid muscle ถึงระดับ thyrocricoid groove
- Superior border: ระดับของ thyroid groove
- Lateral border: vertical line ที่ระดับ lateral edge ของ coracoid process
- ปริมาณรังสีที่ใช้ 45-50 Gy / 25 F / 5 wks หรือ 42.5 Gy / 16 F



รูปที่ 2 ภาพเอกซเรย์ขอบเขตของการฉาย Supraclavicular area



รูปที่ 3 การจัดทำผู้ป่วยขณะฉายรังสีที่เต้านม

3. Internal mammary node field

- Medial border : midline หรือ 1 เซนติเมตร ข้าม midline ไปด้านตรงข้าม
- Lateral border : 5-6 เซนติเมตร Lateral ต่อ midline
- Inferior border : ระดับ xiphoid หรือ 3 upper intercostal spaces
- Superior border : ขนานกับ inferior border ของ supraclavicular field
- ปริมาณรังสีที่ใช้ 45-50 Gy / 25F / 5 wks คัดที่ความลึก 3-4 เซนติเมตร จากผิวหนัง

สำหรับ axillary recurrence พบได้ประมาณ 0.5-3% เท่านั้น หลังจากการทำ axillary dissection of level I และ II หรือพบ axillary recurrence เพียง 1% ในผู้ป่วยที่มี axillary positive 1-3 nodes ที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกมา 10 nodes และพบว่ามีการ axillary recurrence ได้ 6% ในผู้ป่วยที่มี axillary positive 1-3 nodes ที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกมา 4 nodes⁽³⁹⁻⁴²⁾ ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องฉายรังสีบริเวณรักแร้ ยกเว้นแต่ไม่สามารถผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกได้หมด, ในกรณีที่มี clinical matted axillary nodes, extracapsular invasion อาจพิจารณาฉายรังสีที่ axilla ด้วย

พิจารณาใช้การฉายรังสีสามมิติ ถ้าการฉายรังสีสองมิติทำให้ปอดและหัวใจได้รับปริมาณรังสีสูง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา⁽⁴³⁾

Sequencing of Systemic Therapy and Radiotherapy

กรณีที่ต้องให้การรักษาเสริมทั้งยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาหลังผ่าตัด ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาที่รายงานว่าสามารถให้รังสีรักษาหลังจากให้ยาเคมีบำบัดจนครบแล้ว คือประมาณ 6 เดือนหลังผ่าตัด โดยไม่พบมีความแตกต่างในอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่แต่อย่างใด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้รังสีรักษาหลังผ่าตัดทันที (ส่วนใหญ่เริ่มภายใน 4-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด) แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องเป็น negative resected margins⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾

ในกรณีที่ positive resected margins ขั้นตอนการรักษาเสริมให้อยู่ในดุลยพินิจของทีมแพทย์ผู้รักษา ถ้าการรักษาเสริมเป็นฮอร์โมนบำบัดสามารถเริ่มการฉายรังสีไปพร้อมกับฮอร์โมนบำบัดได้ทันที⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾

References

1. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January, 1944. Johns Hopkins Hosp Bull 1894-1895; 4: 297.
2. Haagensen CD. Result with Halsted's radical mastectomy. In: Haagensen CD, ed. Disease of the Breast, 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 903-932.
3. Stefanik D, Goldberg R, Byrne P, et al. Local-regional failure in patients treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1985; 3: 660-665.
4. Arriagada R, Le MG. Adjuvant radiotherapy in breast cancer-the treatment of lymph node areas. Acta Oncol 2000; 39: 295-305.
5. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. J Clin Oncol 1988; 6: 1107-1117.
6. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 1985; 312: 674-681.
7. Wallgren A, Arner O, Bergstrom J, et al. Radiation therapy in operable breast cancer: Results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 533-537.
8. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. Radiotherapy, chemotherapy, and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: A summary of three randomized trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 629-639.
9. Overgaard M, Christensen JJ, Johansen H, et al. Evaluation of radiotherapy in high-risk breast cancer patients: Report from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG 82) Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 1121-1124.
10. Fisher B, Anderson S, Redmond CD, et al. Re-analysis and result after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995; 333: 1456-1461.
11. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer: An update. J Natl Cancer Inst 1998; 88: 1659-1664.

12. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and II breast cancer: EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 15-18.
13. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long term results of a randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143-1150.
14. Bilchert-TM, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25.
15. Sarragin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14: 177-184.
16. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al. Breast conserving therapy VS mastectomy in early breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 6-12.
17. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. Initial results from a randomized trial evaluating lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-1586.
18. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: finding from NSABP B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-452.
19. Julien J-P, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III Trial 10853. *Lancet* 2000; 355: 528-533.
20. Perez CA, Graham ML, Taylor ME, et al. Management of Locally advanced Carcinoma of the Breast: I. Non-Inflammatory. *Cancer* 1994; 74: 453-465.
21. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, et al. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1984; 60: 1219-1225.
22. Puthawala AA, Syed AM, Sheikh KM, et al. Combined external and interstitial irradiation in the treatment of stage III breast cancer. *Radiology* 1984; 153: 813-816.
23. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, et al. Locally advanced breast cancer: Is surgery necessary ? *Breast J* 2001; 7: 131-137.
24. Kirkbride P, Mackillop WJ, Priestman TJ, et al. The role of palliative radiotherapy for bone metastases. *Can J Oncol* 1996; 6 (suppl 1): 33-38.
25. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1-18.
26. Nieder C, Neiwald M, Schnabel K, et al. Value of surgery and radiotherapy in the treatment of brain metastases. *Radiat Oncol Invest* 1994; 2: 50-55.
27. Wasserman TH, Rich KM, Drzymala RE, et al. Stereotactic irradiation. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
28. Shirato H, Takamura A, Tomita M, et al. Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 385-391.
29. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992; 76: 444-449.
30. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: Radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 851-858.
31. Kenda R, Lozza L, Zucali R. Results of irradiation in the treatment of chest wall recurrent breast cancer. *Radiother Oncol* 1992; 24 (suppl 1): S41a (abst)
32. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implication of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 833-842.
33. Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, Rutqvist LE. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 1998; 49: 69-78.
34. Stotter A, Kroll S, McNeese M, Holmes F, Oswald MJ, Romsdahl M. Salvage treatment of locoregional recurrence following breast conservation therapy for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 231-236.
35. Radiation Treatment of Benign disease. In: Chao KSC, Perez CA, Brady LW, eds. *Radiation Oncology Management Decisions* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Williams+Wilkins 2002: 677-688.
36. Bornstein BA, Cheng CW, Rhodes LM, et al. Can simulation measurement be used to predict the irradiated lung volume in the tangential field in patients treated for breast cancer ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 181-187.

37. Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation. Results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 1995; 36: 172-176.
38. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1143-1150.
39. Vicini FA, Horwitg EM, Lacerna MD, et al. The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer, treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 1069-1076.
40. Mehta K, Haffy BG: Long term outcome in patients with four or more positive lymph nodes treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1996; 35: 679-685.
41. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1415-1418.
42. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2496-2501.
43. Pignol J-P, Olivetto E, Rakovitch WE, et al. Phase II randomized study of intensity modulated radiation therapy vs. standard wedging adjuvant breast radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;66:S1.
44. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conserving surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-1361.
45. Wallgren A, Bernier J, Gelber Rd, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 649-659.
46. Recht A, Cone SE, Gelman RS, et al. Integration of conservation surgery, radiotherapy and chemotherapy for the treatment of early-stage node-positive breast cancer. Sequencing, timing, and outcome. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1662-1667.
47. Haffty BG. Who's on first " Sequencing chemotherapy and radiation therapy in conservatively managed node-negative breast cancer. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 147-149.
48. Peter H, Ahn, Na Thanh Vu, Donald Lannin, et al. Sequence of Radiotherapy with Tamoxifen in Conservatively Managed Breast Cancer Does Not Affect Local Relapse Rates. *J Clin Oncol* 2005; 23: 17-23.
49. Eleanor E.R. Harris, Vasthi J. Christensen, Wei-Ting Hwang, et al. Impact of Concurrent Versus Sequential Tamoxifen With Radiation Therapy in Early-Stage Breast Cancer Patients Undergoing Breast Conservation Treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 11-16.



แนวทางการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก (Guideline for Adjuvant Systemic Therapy in Early Breast Cancer)

คำสำคัญ

1. มะเร็งเต้านมระยะแรก (early stage breast cancer) ผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่เฉพาะที่เต้านมและ/หรือต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ยังไม่มีการแพร่กระจายลุกลามมายังผิวหนัง หรือต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณอื่น หรือที่อวัยวะที่ห่างไกลออกไป
2. การรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยวิธีทางยา (systemic adjuvant therapy) เป็นการรักษาด้วยเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมนหรือยา Targeted therapy โดยให้หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาเฉพาะที่คือการผ่าตัดมะเร็งออกไปทั้งหมดแล้ว และผู้ป่วยต้องไม่มีรอยโรคที่เหลืออยู่หลังผ่าตัด

จุดประสงค์ของการรักษา

เพื่อเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตโดยปลอดโรค (Disease free survival) และเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival)

ชนิดของการรักษาใน adjuvant systemic therapy

1. Adjuvant hormonal therapy เป็นการรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมน มีประโยชน์และมีข้อบ่งชี้สำหรับมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนเท่านั้น (hormone responsive breast cancer)
2. Adjuvant anti-HER2 therapy เป็นการรักษาโดยใช้ยาต้านยีนก่อมะเร็งที่สำคัญคือ HER2 ยีนการรักษาโดยวิธีนี้มีข้อบ่งชี้เฉพาะมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกผิดปกติของยีน HER2 เท่านั้น (HER2 positive breast cancer)
3. Adjuvant chemotherapy เป็นการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัด พิจารณาให้สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับการพิจารณาความเสี่ยงในผู้ป่วยในแต่ละราย

ปัจจัยที่แพทย์ต้องประเมินและทราบก่อนการตัดสินใจให้การรักษา adjuvant systemic therapy

1. Host factors ได้แก่ อายุ, สถานะประจำเดือน (menopausal status), co-morbid diseases และ performance status
2. Tumor factors ได้แก่ tumor size, tumor grading, lymphovascular invasion, surgical margins, lymph node status และการย้อมพิเศษที่สำคัญของมะเร็งเต้านมที่ควรต้องทราบก่อนการรักษาคือ HR (hormone receptor status ซึ่งได้แก่ ER, PgR status), HER2 และ Ki-67

Adjuvant Systemic Therapy in Early Breast Cancer Algorithm⁽¹⁾

ขั้นตอนแรก

- จำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มโดยใช้ปัจจัยทำนายผลการรักษา (predictive markers) คือ HR (hormone receptor status) และ HER2 status
- จากขั้นตอนนี้สามารถแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ HR positive disease, HER2 positive disease และ triple negative disease

ขั้นตอนที่สอง

- พิจารณาแนวทางการรักษาหลักตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการจำแนกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก คำจำกัดความสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และแนวทางการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วย

กลุ่มผู้ป่วย	คำจำกัดความ (definition)	แนวทางหลักในการรักษา
Hormone receptor positive breast cancer	Any ER staining ^A	Endocrine therapy
HER 2 positive breast cancer	HER 2 positive ^B	Anti-HER2 therapy
Triple negative breast cancer	ER and PgR and HER2 negative	Chemotherapy

^A Endocrine responsive breast cancer ในปัจจุบันหมายถึง ER และ/หรือ PgR positive ไม่ว่าจะคิดในปริมาณเท่าใดก็ตาม

^B Standard definition of HER2 positive ตาม ASCO CAP guideline คือ IHC 3+ (> 30% of tumor cells with intense and complete membrane staining) หรือ FISH positive > /= 2.2 หรือ CISH > /= 6

- เนื่องจากโดยมากแล้วผู้ป่วยแต่ละรายอาจต้องการวิธีการรักษามากกว่าหนึ่งวิธีดังแนวทางในการพิจารณาการรักษาย่อยตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

วิธีการรักษาหลัก	กลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษา	คำอธิบายเพิ่มเติม
การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน (endocrine therapy)	มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่เนื้องอกติดตัวรับทางฮอร์โมน ไม่ว่าจะคิดในปริมาณเท่าใดก็ตาม	
การรักษาด้วยยาต้าน HER2 (Anti-HER2 therapy)	มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนก่อมะเร็ง HER2 โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง ^C	ยาต้าน HER2 มีความจำเป็น ต้องให้ร่วมกับเคมีบำบัด ^D

ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม (ต่อหน้า 55)

วิธีการรักษาหลัก	กลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษา	คำอธิบายเพิ่มเติม
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Chemotherapy)	มีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้ 1. ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ไม่ติดตัวรับใดๆ ในผิวเซลล์ (Triple negative breast cancer) 2. ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีน HER2 โดยให้ร่วมกับยาด้าน HER2 3. สำหรับผู้ป่วยบางรายที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง (HR positive breast cancer with high risk of recurrence) ^E	สำหรับผู้ป่วยที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนนั้นเคมีบำบัดไม่มีความจำเป็นสำหรับทุกราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำน้อยหรือปานกลาง

^C ไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนสำหรับการใช้ยาด้าน HER2 ในผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและมีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร

^D ไม่มีข้อมูลสำหรับการใช้เพียงยาด้าน HER2 คู่กับเฉพาะยาด้านฮอร์โมนในการรักษาเสริมหลังผ่าตัด

^E แนวทางการพิจารณาความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสำหรับผู้ป่วย HR positive ให้ดูตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แนวทางการพิจารณาความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วย hormonal receptor positive เพื่อตัดสินใจการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด

ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย และลักษณะทาง ชิ้นเนื้อของมะเร็ง (Clinicopathological features)	ปัจจัยบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมี ความเสี่ยงสูง ควรได้รับ ยาเคมีบำบัดเสริมกับ ยาด้านฮอร์โมน (Relative indications for chemoendocrine therapy)	ปัจจัยที่ไม่ช่วยใน การตัดสินใจว่าจะให้ เคมีบำบัดเสริมร่วม กับยาด้านฮอร์โมน (Factors not useful for decision)	ปัจจัยที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมี ความเสี่ยงต่ำและไม่ จำเป็นต้องได้รับเคมี บำบัดเสริมร่วมกับ ยาด้านฮอร์โมน (Relative indications for endocrine therapy alone)
ER and PgR Histological grade Proliferation index Nodes PVI pT size Patient preference	Lower ER and PgR level Grade 3 (poorly differentiated) High Positive (≥ 4 nodes) Presence of extensive LVI ≥ 5 cms Use all available treatment	Grade 2 (moderately) Intermediate Positive 1 - 3 nodes 2.1 - 5 cms	Higher ER and PgR level Grade 1 (well differentiated) Low Negative Absence of extensive LVI ≤ 2 cms Avoid chemotherapy related side effects

สรุปคำแนะนำในการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในมะเร็งเต้านมระยะแรก

1. ผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมใดๆ หลังผ่าตัด

ข้อบ่งชี้ ผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนเนื้องอก ≤ 5 มิลลิเมตร ไม่ว่าจะมีการปัจจัยบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่ไม่ดีอื่นใดหรือไม่

ระดับคำแนะนำ 2A

2. การรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมน (Adjuvant Endocrine Therapy) (รายละเอียดใน appendix 2)

ข้อบ่งชี้ แนะนำให้ใช้สำหรับทุกรายที่เนื้องอกติดตัวรับฮอร์โมน (hormone responsive breast cancer) ซึ่งอาจสามารถยกเว้นได้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงน้อยมากในการกลับเป็นซ้ำ เช่น ผู้ป่วย T1a

ระดับคำแนะนำ 1

วิธีการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน

ขึ้นกับภาวะประจำเดือนของผู้ป่วยโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น premenopausal และ postmenopausal women ตามคำจำกัดความของ postmenopausal women (รายละเอียดใน appendix 1 หน้าที่ 62)

การพิจารณาความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมน

ใช้คำแนะนำตามตารางที่ 3

สรุปคำแนะนำในการเลือกการรักษาเสริมทางฮอร์โมนหลังผ่าตัด

1. ผู้หญิงที่ยังไม่หมดประจำเดือน (Premenopausal women and/or perimenopausal women) คำแนะนำในการให้การรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนในผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือน (pre and perimenopausal women)

- ยาด้านฮอร์โมนที่แนะนำเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยทุกความเสี่ยงคือ tamoxifen
ระดับคำแนะนำ 1
- สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ tamoxifen หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ tamoxifen ได้อาจใช้วิธีการทำ OFS (Ovarian function suppression) ทดแทน
ระดับคำแนะนำ 1
- สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง แพทย์อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย OFS ร่วมกับ tamoxifen สำหรับระยะเวลาของการทำ OFS ไม่มีระยะเวลามาตรฐานที่แน่นอนโดยทั่วไปใช้ประมาณ 2-3 ปี

ระดับคำแนะนำ 2B

- ไม่แนะนำการใช้ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors (AIs) เพียงชนิดเดียวในผู้ป่วย premenopausal ไม่ว่าจะอยู่ในสถานการณ์ใดก็ตาม

ระดับคำแนะนำ 1

- ขนาดของยา tamoxifen คือ 20 mg ต่อวัน และระยะเวลามาตรฐานของการรักษาเสริมคือ 5 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

2. ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (Postmenopausal women)

มียาต้านฮอร์โมนสองชนิดที่มีประสิทธิภาพในการลดการกลับเป็นซ้ำคือ tamoxifen และยาในกลุ่ม AIs และมีวิธีการให้ยาต้านฮอร์โมนดังต่อไปนี้

- ใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งตั้งแต่ต้นและใช้ตลอดระยะเวลาการรักษา 5 ปี (upfront and continue)
- ใช้ยาสองชนิดร่วมกัน โดยมีวิธีใช้ที่เป็นมาตรฐานดังต่อไปนี้
 - Sequential treatment begin with tamoxifen วิธีนี้เริ่มการรักษาด้วยยา tamoxifen ก่อนเป็นเวลา 2-3 ปี จากนั้นเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม AIs จนครบ 5 ปี
 - Sequential treatment begin with AIs วิธีนี้เริ่มการรักษาด้วยยา AIs ก่อนเป็นเวลา 2 ปี จากนั้นเปลี่ยนเป็น tamoxifen จนครบ 5 ปี
 - Extended treatment วิธีนี้เริ่มต้นด้วย tamoxifen 5 ปี จากนั้นต่อยาในกลุ่ม AIs อีก 5 ปีจนครบ 10 ปี

คำแนะนำในการให้การรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือน (Postmenopausal women)

- สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำน้อยหรือเป็นผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ยาในกลุ่ม AIs แนะนำให้ใช้ยา tamoxifen เพียงตัวเดียวในขนาดและระยะเวลามาตรฐานเช่นเดียวกับผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปานกลาง กลุ่มนี้ควรมียา AIs มาร่วมเป็นยาตัวหนึ่งในการรักษาเสริม

ระดับคำแนะนำ 1

- ส่วนวิธีในการใช้ยาสองชนิดร่วมกันระหว่าง tamoxifen และ AIs นั้นแนะนำการใช้ยาสองชนิดร่วมกันในแบบ sequential โดยอาจเริ่มด้วย tamoxifen ก่อนหรือ AIs ก่อน

ระดับคำแนะนำ 2A

- สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง สามารถเลือกวิธีใดวิธีหนึ่งต่อไปนี้
 - แนะนำการใช้ยาสองชนิดร่วมกันในแบบ sequential

ระดับคำแนะนำ 2A

- แนะนำการใช้ยากลุ่ม AIs ตั้งแต่เริ่มต้นและให้จนครบ 5 ปี

ระดับคำแนะนำ 2B

- สำหรับผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ postmenopausal หลังจากได้รับ tamoxifen ครบ 5 ปี
- แนะนำการใช้ยา AIs ต่ออีก 5 ปี (extended adjuvant treatment)

ระดับคำแนะนำ 1

- ระยะเวลามาตรฐานในการรักษาเสริมโดยวิธีทางฮอร์โมนคือ 5 ปี โดยถ้าเป็นการใช้รูปแบบ sequential ให้เริ่มด้วยยาตัวแรกในระยะเวลา 2 ปีจากนั้นต่อยาตัวที่สองในระยะเวลา 3 ปีจนครบ 5 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

- ระยะเวลาการใช้ยา AIs ในรูปแบบ sequential ไม่ควรใช้เกิน 2 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

- ระยะเวลาการใช้ยา AIs ในรูปแบบ extended ควรใช้ 3-5 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

3. การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (Adjuvant Chemotherapy) (รายละเอียดใน appendix 3)

- ข้อบ่งชี้มาตรฐานสำหรับการให้ยาเคมีบำบัดเสริมมีดังต่อไปนี้
- สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่ติดตัวรับทางฮอร์โมนและไม่ติดตัวรับ HER2 (triple negative) ที่มีขนาดของก้อนเนื้องอกมากกว่า 0.5 เซนติเมตรขึ้นไป

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับ HER2 (HER2 positive) ที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมน (HR positive) ที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ โดยพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงในตารางที่ 3 ในหัวข้อที่เป็นข้อบ่งชี้ในการให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับยาต้านฮอร์โมน

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมน (HR positive) บางรายที่มีความเสี่ยงปานกลางในการกลับเป็นซ้ำ โดยพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงในตารางที่ 3

ระดับคำแนะนำ 1

- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนที่มีความเสี่ยงน้อยในการกลับเป็นซ้ำ โดยพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงในตารางที่ 3

ระดับคำแนะนำ 1

- สูตรยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมหลังผ่าตัด

- แนะนำให้ใช้สูตร classical CMF x 6 หรือ AC x 4 หรือ FAC x 6 หรือ FEC x 6 หรือ CEF x 6 รอบ สำหรับผู้ป่วยความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปานกลาง

ระดับคำแนะนำ 1

- แนะนำให้ใช้สูตร taxane- based chemotherapy ร่วมกับ anthracycline- based chemotherapy เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูงเท่านั้น ได้แก่ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองร่วมกับเนื้องอกไม่ติดตัวรับทางฮอร์โมนหรือมีการแสดงออกของยีน HER2

ระดับคำแนะนำ 1

- แนะนำให้ใช้สูตร non-anthracycline, taxane-based ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปานกลางถึงสูงและมีข้อห้ามในการใช้ยาในกลุ่ม anthracyclines

ระดับคำแนะนำ 1

- แนะนำให้ใช้สูตร anthracycline-based chemotherapy , taxane-based chemotherapy ร่วมกับการใช้ trastuzumab สำหรับผู้ป่วย HER2 positive ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้าน HER2

ระดับคำแนะนำ 1

- ระยะเวลาของ adjuvant chemotherapy แนะนำให้ใช้เป็นระยะเวลา 6 รอบ - 8 รอบการรักษา (ขึ้นอยู่กับสูตร)

ระดับคำแนะนำ 1

- Sequence ระหว่างการรักษาด้วย chemotherapy กับการรักษาเสริมชนิดอื่น แนะนำให้รักษาด้วย adjuvant chemotherapy ก่อนจนครบตามจำนวนรอบการรักษาที่กำหนดแล้วจึงตามด้วย adjuvant endocrine therapy

ระดับคำแนะนำ 1

4. การรักษาเสริมด้วยยาต้าน HER2 ในมะเร็งเต้านมที่ติด HER2 (Adjuvant Trastuzumab in HER2 positive early breast cancer)

- การวินิจฉัยภาวะ HER2 เป็นผลบวก

- ให้ถือว่า HER2 เป็นผลบวก เมื่อการย้อม IHC เป็น 3+ ขึ้นไป และ/หรือ การตรวจ FISH ratio ≥ 2.2 หรือ CISH ≥ 6

ระดับคำแนะนำ 1

- ในกรณีที่ IHC 2+ แนะนำให้ตรวจด้วย FISH เพื่อยืนยัน และถือว่าเป็นผลบวกเมื่อ FISH ratio ≥ 2.2 หรือ CISH > 6

ระดับคำแนะนำ 1

- การใช้ Trastuzumab ในการรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านมระยะแรก ที่มี HER2 เป็นผลบวก
 - แนะนำให้ใช้ Trastuzumab ร่วมกับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดเท่านั้น
 - ระดับคำแนะนำ 1**
 - แนะนำให้ใช้ Trastuzumab ในกรณีที่มะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (Node positive early breast cancer)
 - ระดับคำแนะนำ 1**
 - วิธีการให้ยา trastuzumab สามารถเริ่ม trastuzumab ระหว่างเคมีบำบัดโดยให้พร้อมกับ taxanes แต่ไม่ควรให้พร้อม anthracycline (concurrent approach) หรือให้ตามหลังจากให้เคมีบำบัดเสร็จสิ้นแล้วก็ได้ (sequential approach)
 - ระดับคำแนะนำ 1**
 - แนะนำให้ใช้ trastuzumab ในการรักษาเสริมเป็นระยะเวลา 1 ปี
 - ระดับคำแนะนำ 1**
 - สูตรเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ในกรณีที่พิจารณาให้ adjuvant trastuzumab ร่วมด้วย
 - Anthracycline- based regimens ตามด้วย trastuzumab 1 ปี
 - AC จำนวน 4 รอบตามด้วย paclitaxel weekly จำนวน 12 รอบ หรือ paclitaxel แบบให้ทุก 3 สัปดาห์จำนวน 4 หรือ docetaxel แบบให้ทุก 3 สัปดาห์จำนวน 4 รอบ โดยเริ่มให้ trastuzumab ช่วงที่ให้ taxanes และต่อด้วย trastuzumab เพียงตัวเดียวจนครบ 1 ปี
 - Docetaxel ร่วมกับ carboplatin ทุก 3 สัปดาห์จำนวน 6 รอบการรักษา โดยให้ trastuzumab ตั้งแต่แรกและต่อด้วย trastuzumab จนครบ 1 ปี
 - ระดับคำแนะนำ 1**
- คำแนะนำในการคัดเลือกผู้ป่วยก่อนรับยา trastuzumab และการเฝ้าระวังผลข้างเคียงเรื่องการทำงานของหัวใจ
 - ผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มยา trastuzumab ต้องได้รับการประเมินการทำงานของหัวใจโดยวิธี echocardiogram หรือ MUGA scan และต้องมีการบีบตัวของหัวใจ (EF, ejection fraction) มากกว่าร้อยละ 50 ก่อนเริ่มยา
 - ระดับคำแนะนำ 1**
 - ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินปัญหาด้านหัวใจและส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เมื่อพบผู้ป่วยที่มีปัญหาเช่นผู้ป่วยที่มีปัญหาจังหวะการเต้นของหัวใจมีปัญหาเรื่องลิ้นหัวใจหรือมีประวัติหลอดเลือดหัวใจก่อนการให้ยา trastuzumab
 - ระดับคำแนะนำ 2A**
 - ในระหว่างการรักษาควรมีการตรวจการทำงานของหัวใจด้วย echocardiogram, MUGA scan ทุก 3 เดือน
 - ระดับคำแนะนำ 2A**

Appendix 1 คำจำกัดความของผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal women)

1. ผู้ป่วยได้รับการตัดรังไข่ทั้งสองข้าง (prior bilateral oophorectomy)
2. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี
3. อายุน้อยกว่า 60 ปีและไม่มีประจำเดือนมาเป็นเวลาอย่างน้อย 12 เดือนโดยเป็นการหมดประจำเดือนตามธรรมชาติ ไม่มีประวัติได้รับยาเคมีบำบัด tamoxifen, toremifene หรือได้รับการทำ ovarian function suppression และค่า FSH, estradiol อยู่ในเกณฑ์วัยหมดประจำเดือน
4. ถ้าได้รับยา tamoxifen, toremifene และมีอายุน้อยกว่า 60 ปี กลุ่มนี้ต้องมีค่า FSH, estradiol อยู่ในเกณฑ์วัยหมดประจำเดือน

Appendix 2 รายละเอียดของ adjuvant endocrine therapy in early breast cancer

1. Tamoxifen

เป็นยาต้านฮอร์โมนที่มีประสิทธิภาพและสามารถลดการกลับเป็นซ้ำได้ใน HR positive tumors ไม่ว่าจะเป็น premenopausal women หรือ postmenopausal women ข้อมูลล่าสุดจาก metaanalysis โดย EBCTCG 2005⁽²⁾ พบว่าการใช้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปีสามารถลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 41 และลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตได้ร้อยละ 34 ไม่ว่าจะเป็นอายุมากกว่าหรือน้อยกว่า 50 ปี โดย tamoxifen ลดการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 11.8 และลดอัตราการตายได้ร้อยละ 9.2 นอกจากนั้นยังมี carry over effect คือผลในการลดการกลับเป็นซ้ำยังคงอยู่และเพิ่มขึ้นหลังจากหยุดยาไปแล้ว ดังนั้น tamoxifen 5 ปีจึงถือว่าเป็นการรักษามาตรฐานที่สามารถพิจารณาให้ได้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ นอกจากลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมแล้ว tamoxifen ยังลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมอีกข้าง (contralateral breast cancer) ได้อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย⁽³⁾

สำหรับผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ tamoxifen 5 ปีคือเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิด thromboembolic events และเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งมดลูก ทำให้ผู้ป่วยบางรายอาจไม่เหมาะสมที่จะใช้ยาดังนี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหรือมีประวัติเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งมดลูกเป็นต้น

2. OFS (Ovarian Function Suppression)

ข้อมูลจาก EBCTCG พบว่าการทำ OFS ไม่ว่าจะเป็น surgery, radiotherapy หรือใช้ยากลุ่ม LHRH inhibitors ในผู้ป่วยที่เป็น hormonal responsive breast cancer สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและการเสียชีวิตที่ 15 ปีได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทำ โดยลดการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 4.2 และลดการเสียชีวิตได้ร้อยละ 2.7

3. GnRH analog ร่วมกับ tamoxifen

ไม่มีข้อมูลจากการศึกษาในระยะที่ 3 ที่แสดงให้เห็นว่าการเพิ่ม GnRH analog เข้าไปกับ tamoxifen จะให้ประสิทธิภาพดีกว่าการใช้เพียง tamoxifen เพียงอย่างเดียว

4. GnRH analog ร่วมกับ AIs⁽⁴⁾

ไม่แนะนำให้ใช้สำหรับผู้ป่วยก่อนหมดประจำเดือนเนื่องจากการศึกษา ABCSG-12 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ GnRH analog ร่วมกับ AIs ไม่ได้ให้ผลที่ดีกว่าการใช้เพียง GnRH analog กับ tamoxifen

5. AIs

มีข้อบ่งชี้เฉพาะสำหรับผู้ป่วย postmenopausal women เท่านั้น มี 3 วิธีในการใช้ adjuvant AIs ดังต่อไปนี้

- **AIs 5 ปี** (ทดแทน tamoxifen) มีการศึกษา 2 การศึกษาคือ ATAC study⁽⁵⁾ เปรียบเทียบการใช้ anastrozole 5 ปีกับกลุ่มที่ใช้ tamoxifen 5 ปี เมื่อติดตามผลการศึกษานานถึงที่ 100 เดือน พบว่ากลุ่มที่ใช้ anastrozole 5 ปีมี DFS ดีกว่ากลุ่มที่ใช้ tamoxifen 5 ปีร้อยละ 4.8 และมี HR = 0.76 ซึ่งดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และนอกจากนั้นกลุ่มที่ได้ anastrozole 5 ปียังลดอัตราการเกิด contralateral breast cancer ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยมี HR = 0.68 แต่ไม่มีความแตกต่างในแง่ของ overall survival การศึกษาที่สองคือ BIG 1-98⁽⁶⁾ ในการศึกษานี้มีกลุ่มที่ใช้ tamoxifen 5 ปีเป็นกลุ่มควบคุมและมีกลุ่มที่ใช้ letrozole 5 ปี พบว่าเมื่อติดตามการศึกษานานถึง 76 เดือน กลุ่มที่ได้รับ letrozole 5 ปีมี DFS ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน โดยมี HR = 0.88 แต่ไม่มีความแตกต่างในแง่ของ overall survival เช่นเดียวกัน

- **Sequential treatment** วิธีนี้คือให้ยาตัวใดตัวหนึ่งก่อนในช่วง 2-3 ปีแรกแล้วสลับมาเป็นยาอีกชนิดหนึ่งจนครบ 5 ปี มีสองวิธีย่อยคือ

- Tamoxifen 2-3 ปี จากนั้นสลับมาเป็น AIs อีก 2-3 ปีจนครบ 5 ปี

การศึกษาสำคัญที่เปรียบเทียบการใช้ลักษณะนี้เทียบกับการใช้ AIs ตลอด 5 ปีที่เริ่มสำหรับผู้ป่วยตั้งแต่ตอนเริ่มต้นคือ BIG 1-98 study โดยการวิเคราะห์ข้อมูลของ STA (sequential treatment analysis) ที่มีการติดตามผู้ป่วย 71 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับการใช้ letrozole 5 ปี โดยมี HR for DFS, OS and TTDR ที่ 1.05, 1.13 และ 1.22 อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์จำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีหรือไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองพบว่าถ้าเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองอัตราการกลับเป็นซ้ำไม่มีความแตกต่างกันมากนัก แต่ถ้าเป็นกลุ่มที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 2 ปีแรก 4.7% เทียบกับ 7.9% และที่ 5 ปีอยู่ที่ 12.4% และ 14.7% ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen ก่อนเทียบกับการได้รับ letrozole ทั้ง 5 ปี อย่างไรก็ตามมีอีกหนึ่งการศึกษาที่เปรียบเทียบในลักษณะนี้คือ TEAM study⁽⁷⁾ ซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับ exemestane ซึ่งเป็น

steroidal AI ตลอด 5 ปีกับอีกกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen ก่อน ผลการศึกษาที่ 5 ปีพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ DFS โดยมี HR = 0.97 และ overall survival โดยมี HR = 1.0

- AIs ก่อน 2-3 ปีจากนั้นกลับมาเป็น tamoxifen จนครบ 5 ปี

มีเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาถึงวิธีนี้คือ BIG 1-98 study พบว่าเมื่อเทียบกับการให้ letrozole ตลอด 5 ปี การใช้ letrozole ก่อน 2 ปีแล้วกลับมาเป็น tamoxifen จนครบ 5 ปีไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ DFS, OS และ TTDR และเมื่อดูอัตราการกลับเป็นซ้ำทั้งที่ 2 และ 5 ปีทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่มีหรือไม่มีการแพร่กระจายมายังต่อมน้ำเหลืองก็ไม่พบความแตกต่างเช่นเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามเป็นเพียงการศึกษาเดียวเท่านั้นที่ตอบคำถามนี้

- **Extended AIs** คือให้ยา tamoxifen 5 ปีและถ้าผู้ป่วยยังไม่มีการกลับเป็นซ้ำและอยู่ในวัยหมดประจำเดือนก็ให้ยา AIs ต่ออีก 5 ปี รวมระยะเวลาการให้ยาทั้งหมด 10 ปี

การศึกษาสำคัญคือ MA 17⁽⁸⁾ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen 5 ปีซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มควบคุมกับกลุ่มศึกษาที่ได้รับยา tamoxifen 5 ปีแล้วตามด้วย letrozole อีก 5 ปี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ letrozole ต่อมี DFS ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ HR = 0.58 และในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมี OS ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน โดยมี HR = 0.61

Appendix 3 รายละเอียดของ adjuvant chemotherapy

Adjuvant chemotherapy สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับการไม่ให้ตามข้อมูลของ EBCTCG⁽⁹⁾ โดยมีประโยชน์มากในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปีเทียบกับกลุ่มที่อายุ 50-69 ปี และมีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยสูงอายุ โดยในกลุ่มอายุน้อยกว่า 50 ปีการให้เคมีบำบัดที่เป็น polychemotherapy สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและลดการเสียชีวิตได้ร้อยละ 12.3 และ 10 ที่ 15 ปี ในขณะที่ลดการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตได้ร้อยละ 4.1 และ 3 ในผู้ป่วยอายุ 50-69 ปี แต่ประโยชน์นี้จะได้มากขึ้นในกรณีที่เป็นผู้ป่วยที่ไม่คิดหรือคิดตัวรับทางฮอร์โมนน้อย (ER poor disease) ซึ่งการให้เคมีบำบัดลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตได้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 9.6 และ 4.9 ตามลำดับในผู้ป่วยอายุ 50-69 ปี

ล่าสุดมีข้อมูล meta-analysis ของการใช้ adjuvant polychemotherapy ในผู้ป่วย ER poor breast cancer พบว่าการใช้ยาเคมีซึ่งเป็น non-taxane chemotherapy 6 รอบการรักษาสามารถลดการกลับเป็นซ้ำ ลดอัตราการตายจากทั้งมะเร็งเต้านมและอัตราการตายจากสาเหตุอื่นได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับการไม่ได้ให้ โดยประโยชน์ที่ได้นั้นได้ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปีและกลุ่มผู้ป่วยที่อายุ 50-69 ปี แต่มีข้อมูลน้อยสำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปี โดยในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี adjuvant polychemotherapy ลดการกลับเป็นซ้ำที่ 10 ปีได้ร้อยละ 12 และลดการเสียชีวิตได้ร้อยละ 8 ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 50-69 ปี adjuvant polychemotherapy ลดการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตได้ร้อยละ 10 และ 6 ตามลำดับ

ยา CMF x 6 รอบนั้นมีข้อมูลชัดเจนว่าลดการกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่าการไม่ให้เคมีหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁰⁾ ส่วนสูตรยาเคมีบำบัดที่มี anthracyclines เป็นส่วนประกอบ ถ้าใช้ doxorubicin คือการใช้สูตร CEF

x 6 รอบนั้นดีกว่า CMF x 6 รอบ⁽¹¹⁾ สำหรับสูตรยาที่นิยมใช้เนื่องจากมี anthracyclines เป็นส่วนประกอบ แลให้ยากว่า CEF นั้นคือ FAC แต่อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบโดยตรงว่าประสิทธิภาพเท่ากันหรือไม่

ข้อมูลของยากกลุ่มใหม่ที่มี taxanes เป็นส่วนประกอบ ส่วนใหญ่ของการศึกษาทำในผู้ป่วยที่มีระยะของโรคคลุกคลามคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง นอกจากนั้น ข้อมูลของการใช้ paclitaxel เป็นส่วนหนึ่งในการรักษาพบว่าเมื่อมีการรวบรวมข้อมูลจาก 2 การศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เนื้องอกติดตัวรับทางฮอร์โมน (ER positive) และไม่ได้ติดตัวรับ HER 2 (HER2 negative) ไม่ได้ประโยชน์จากการเพิ่มยา paclitaxel เข้าไป^(12,13) มีข้อมูลล่าสุดที่เป็น meta-analysis ของการใช้ docetaxel เป็นส่วนประกอบเทียบกับเคมีบำบัดสูตรที่ไม่มี docetaxel เป็นส่วนประกอบ มีการศึกษาทั้งหมด 12 การศึกษา⁽¹⁴⁾ ผู้ป่วย 20468 ราย มีทั้งการศึกษาที่ทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและการศึกษาที่มีทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง พบว่าเคมีบำบัดที่มี docetaxel เป็นส่วนประกอบนั้นเพิ่ม DFS และ OS ได้อย่างมีนัยสำคัญ HR ที่ 0.82 และ 0.82 ตามลำดับ ในแง่ของ subgroup analysis พบว่าผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นอายุมากกว่าหรือน้อยกว่า 50 ปี ติดหรือไม่ติดตัวรับทางฮอร์โมน เป็นกลุ่ม triple negative หรือไม่ triple negative ติด HER2 หรือไม่ติด HER2 นั้นได้ประโยชน์ทั้ง DFS และ OS อย่างมีนัยสำคัญไม่แตกต่างกัน แต่ในแง่ของการมีหรือไม่มีต่อมน้ำเหลืองพบว่าประโยชน์ที่ได้ในแง่ของ OS นั้นมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เท่านั้น

Appendix 4 สูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่แนะนำให้ใช้

1. classical CMF x 6 cycles⁽¹⁵⁾

oral cyclophosphamide	100	mg/m ²	D1-D14		
Methotrexate	40	mg/m ²	D1, D8		
5-FU	600	mg/m ²	D1, D8	ทุก 28 วัน	6 รอบ

2. AC x 4⁽¹⁶⁾

Doxorubicin	60	mg/m ²	D1		
Cyclophosphamide	600	mg/m ²	D1	ทุก 21 วัน	4 รอบ

3. FAC x 6

5-FU	500	mg/m ²	D1		
Doxorubicin	50	mg/m ²	D1		
Cyclophosphamide	500	mg/m ²	D1	ทุก 21 วัน	6 รอบ

4. FE(100)C x 6⁽¹⁷⁾

5-FU	500	mg/m ²	D1		
Epirubicin	100	mg/m ²	D1		
Cyclophosphamide	500	mg/m ²	D1	ทุก 21 วัน	6 รอบ

5. AC x 4 then weekly T x 12⁽¹⁸⁾

AC x 4	ตามขนาดและระยะเวลาที่ได้กล่าวในข้อ 2 จากนั้นตามด้วย		
Paclitaxel	80 mg/m ² D1	ทุกสัปดาห์	12 รอบ

6. AC x 4 then D x 4⁽¹⁸⁾

AC x 4	ตามขนาดและระยะเวลาที่ได้กล่าวถึงในข้อ 2 จากนั้นตามด้วย		
Docetaxel	100 mg/m ² D1	ทุก 21 วัน	4 รอบ

7. FEC x 3 then D x 3⁽¹⁹⁾**FEC ประกอบด้วย**

5-FU	500 mg/m ² D1		
Epirubicin	100 mg/m ² D1		
Cyclophosphamide	500 mg/m ² D1	ทุก 21 วัน	3 รอบ

D ประกอบด้วย

Docetaxel	100 mg/m ² D1	ทุก 21 วัน	3 รอบ
-----------	--------------------------	------------	-------

8. TC x 4⁽²⁰⁾

Docetaxel	5 mg/m ² D1		
Cyclophosphamide	600 mg/m ² D1	ทุก 21 วัน	4 รอบ

Appendix 5 รายละเอียดของ Adjuvant Trastuzumab

ในปัจจุบันมีการศึกษาใหญ่ 5 การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นที่มี HER2 เป็นผลบวก และทุกการศึกษามีรายงานเบื้องต้นแล้วว่าการใช้ trastuzumab นั้นมีประโยชน์จริงในด้านลดการเป็นซ้ำและการลดอัตราการเสียชีวิต รายละเอียดมีดังต่อไปนี้

1. การรวมข้อมูลของ 2 การศึกษาเข้าด้วยกัน ได้แก่ NSABP B-31 และ NCCTG N981⁽²¹⁾ จากการติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2.9 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดและ trastuzumab เป็นเวลา 1 ปี มี 4-year disease-free survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (85.9% กับ 73.1% ตามลำดับ) และได้ประโยชน์ในแง่ลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (92.6% กับ 89.4%) และประโยชน์ที่ได้ไม่ขึ้นกับอายุ การแสดงออกของ hormonal receptor และการกระจายหรือไม่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

2. การศึกษาของ HERA⁽²²⁾ รายงานล่าสุดจากการติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดแล้วตามด้วย trastuzumab เป็นเวลา 1 ปี มี 3-year disease-free survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (80.6% กับ 74.3% ตามลำดับ) และมี 3-year overall survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (92.4% กับ 89.7% ตามลำดับ)

3. การศึกษา BCIRG 006⁽²³⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริม ไม่ว่าจะใช้ร่วมกับสูตรยาที่มีหรือไม่มี anthracyclines เป็นส่วนประกอบ รายงานหลังติดตามผลการรักษา 36 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab มี DFS และ OS ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (absolute benefit 5-6%)

4. FinHer trial ได้ศึกษาการใช้ Trastuzumab เป็นเวลา 9 สัปดาห์ ร่วมกับ docetaxel หรือ vinorelbine ติดตามด้วย FEC จำนวน 3 รอบ โดยไม่มี Trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี HER-2 เป็นผลบวก ทั้งมีและไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองจากการติดตามเป็นเวลา 36 เดือน พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ Trastuzumab มีอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (RFS) ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ (89 % และ 78 % ตามลำดับ) แต่ไม่มีความแตกต่างของระยะเวลาการอยู่รอด (OS)

เนื่องจากการใช้ Trastuzumab มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว จึงต้องมีการเฝ้าติดตามการทำงานของหัวใจเป็นระยะในระหว่างการรักษา จากการวิเคราะห์ผลร่วมของการศึกษา NSABP B31 และ NCCTG 9831 พบว่า ในกลุ่มที่ได้ Trastuzumab พร้อมกับ paclitaxel มีภาวะหัวใจล้มเหลว 51 ราย ในขณะที่มีเพียง 5 รายในกลุ่มควบคุม ในการศึกษา HERA พบภาวะหัวใจล้มเหลว 9 ราย จาก 1,677 ราย ที่ได้ Trastuzumab ตามหลังเคมีบำบัด และไม่พบภาวะนี้ในกลุ่มควบคุม อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวใน HERA น้อยกว่า NSABP B31 และ NCCTG 9831 อาจเป็นเพราะการให้ Trastuzumab ตามหลังเคมีบำบัด มิได้ให้พร้อมกัน และผู้ป่วยที่เข้าร่วมต้องมี LVEF มากกว่า 55 % แทนที่จะเป็น 50 % ในการศึกษาอื่น

โดยสรุปการใช้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี HER2 positive พบว่ายังคงให้ระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรคและระยะเวลารอดชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามยังมีบางจุดที่ยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจน เช่น ระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ trastuzumab ระหว่าง 1 หรือ 2 ปี หรือระยะสั้นกว่านี้ การให้ยา trastuzumab ร่วมกับยาในกลุ่ม taxanes หรือใช้หลังจากรักษาด้วยเคมีบำบัด จบสิ้นแล้ว นอกจากนั้นการรักษาด้วย trastuzumab มีผลข้างเคียงต่อหัวใจเพิ่มมากขึ้น

Appendix 6 สูตรยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab ที่แนะนำให้ใช้

1. Sequential approach

เริ่มต้นด้วยการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตรใดก็ได้จนจบ จากนั้นตามด้วย trastuzumab ตัวเดียวจนครบ 1 ปี Trastuzumab สัปดาห์แรก 8 mg/kg จากนั้นให้ 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 1 ปี

2. Concurrent approach

- AC x 4 cycles (ตามข้อ 2 ใน appendix 4) จากนั้นตามด้วย taxane ร่วมกับ trastuzumab โดยมีวิธีให้ 2 วิธีดังนี้

- paclitaxel สามารถให้ได้ทั้งรูปแบบ weekly ทุกสัปดาห์จำนวน 12 รอบหรือทุก 3 สัปดาห์จำนวน 4 รอบ (ดังรายละเอียดข้อ 3 ใน appendix 4) โดยให้ trastuzumab แบบทุกสัปดาห์ในช่วงที่ให้ taxanes คือ 4 mg/kg สัปดาห์แรกตามด้วย 2 mg/kg ทุกสัปดาห์จำนวน 11 ครั้ง จากนั้นให้ trastuzumab 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์จนครบ 1 ปี

- docetaxel โดยให้แบบทุก 3 สัปดาห์ (ดังรายละเอียดข้อ 4 ใน appendix 4) และให้ trastuzumab เช่นเดียวกับวิธีการให้ร่วมกับ paclitaxel ข้างต้น
- Docetaxel plus carboplatin plus trastuzumab
 - Docetaxel 75 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบการรักษา
 - Carboplatin AUC 6
 - Trastuzumab 4 mg/kg สัปดาห์แรก จากนั้น 2 mg/kg ทุกสัปดาห์อีก 11 สัปดาห์ (ช่วงที่ให้พร้อมกับเคมีบำบัด) จากนั้น 6 mg/kg ทุกสามสัปดาห์จนครบ 1 ปี

References

1. Goldhirsch A, Ingle J, Gelber R, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol 2009.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687-1717.
3. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al.: Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst 1996; 88(21): 1529-1542.
4. Davidson N. Adjuvant therapies for premenopausal women with endocrine responsive disease. Breast 2009; 18 (suppl 1)
5. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer; 100 month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9: 45-53.
6. Mouridsen H, Gilbbie-Hurder A, Mauriac L, et al. BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor positive breast cancer. SABCS 2008; Abstr 13.
7. Rea D, Hasenburger A, Seynaeve C, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to tamoxifen followed by exemestane for five years: the TEAM Trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone sensitive early breast cancer. SABCS 2009.
8. Goss P, Ingle J, Martino S, et al. Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CTG MA 17 trial (abstract 13). Cancer Res 2009; 487.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687-1717.
10. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995; 332(14): 901-906.
11. Levine MN, Pritchard K, Bramwell VH, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Trials Group Trial MA5. J Clin Oncol 2005; 23: 5166-5170.
12. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21(6): 976-983.
13. Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. J Clin Oncol 2005; 23: 3686-96.
14. Laporte S, et al. SABCS 2009; abstr 605.
15. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer. BMJ 2005; 29: 7485.
16. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node negative, estrogen receptor negative breast cancer: finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001; 19: 931-942.

17. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, et al. Epirubicin increase long term survival in adjuvant chemotherapy of patient with poor prognosis, node positive, early breast cancer: 10 year follow up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2686-2693.
18. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 2008; 358: 1663-1671.
19. Roche' H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-5671.
20. Jones SE, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7 year follow up of US Oncology research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177-1183.
21. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005;353: 1673-84.
22. Gianni L, Goldhirsch A, Gelber R, et al. On behalf of the HERA study team. Update of the HERA trial and the role of 1 year trastuzumab as adjuvant therapy for breast cancer (abstract S25). *Breast* 2009; 18(suppl 1); S11.
23. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2neu positive early breast cancer patients:BCIRG006 study (abstract 62); San Antonio Breast Cancer Symposium2009.



แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ในปัจจุบันจุดประสงค์ของการรักษา เพื่อรักษา อาการที่เกิดจากมะเร็ง ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นและมีชีวิตยืนยาวขึ้น ดังนั้นในการรักษาจึงต้องพิจารณา ระหว่าง ประโยชน์ที่ได้รับกับผลข้างเคียงตลอดจนค่าใช้จ่ายของการรักษา

แนวทางการรักษามี 3 วิธี คือ การให้ฮอร์โมน การให้ยาเคมีบำบัด และ การให้ anti-HER2 ไม่มี การศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ฮอร์โมนหรือเคมีบำบัด กับกลุ่มที่รักษาเพียงตามอาการ แต่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยที่มีการตอบสนอง ต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จะมีชีวิตยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง ต่อการรักษา⁽¹⁾

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน

1. ควรใช้ฮอร์โมนในการรักษาในกรณีนี้

- มีผล Estrogen receptor (ER) และ / หรือ Progesterone receptor (PgR) เป็นผลบวก และมะเร็งยังไม่แพร่กระจายไปอวัยวะภายใน ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว เช่น extensive liver metastasis หรือ pulmonary lymphangitic metastasis หรือ brain metastasis เป็นต้น

- กรณีที่ไม่มีทราบผล ER และ PgR จะพิจารณาให้ฮอร์โมนเมื่อ
 - ระยะปลอดโรค (disease-free interval) นานเกิน 2 ปี
 - ตำแหน่งของการแพร่กระจายไม่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตโดยรวดเร็ว เช่น ต่อม้าน้ำเหลือง เนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) ผิวหนัง กระดูก เยื่อหุ้มปอด เป็นต้น
 - อายุมากกว่า 50 ปี หรือ วัชหมดประจำเดือน
 - เคยตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนมาก่อน

ระดับคำแนะนำ 2A

การตอบสนองต่อฮอร์โมนจะขึ้นอยู่กับผลของ ER และ/หรือPgR⁽²⁾ โดยผู้ป่วยที่มีทั้ง ER และ PgR เป็นผลบวก มีโอกาสตอบสนองต่อฮอร์โมนประมาณร้อยละ 50-70 ในกรณีที่ ER หรือ PgR เป็นผลบวกมีการตอบสนอง ร้อยละ 33 แต่ในกรณีที่ ER และ PgR เป็นผลลบ มีการตอบสนองเพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้น การตอบสนองต่อฮอร์โมนทั้งในวัยเจริญพันธุ์และวัยหมดประจำเดือนอยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกัน

2. การใช้ฮอร์โมนรักษา ควรให้ครั้งละชนิด ไม่ควรให้หลายชนิดพร้อมกัน

ระดับคำแนะนำ 1

มีข้อมูลบ่งชี้ว่าการให้ฮอร์โมนหลายตัวพร้อมกัน ไม่ได้ทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ฮอร์โมนตัวเดียว⁽³⁻⁹⁾ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวหนึ่งแล้วต่อมาเกิดการดื้อยาเกิดขึ้นอาจตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวอื่น⁽¹⁰⁾

3. ไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนพร้อมกับเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ระดับคำแนะนำ 1

จากข้อมูลการศึกษาแบบ Randomized trials และ overview analysis พบว่าการใช้ฮอร์โมนพร้อมกับเคมีบำบัด อาจมีการตอบสนองที่เพิ่มขึ้น แต่ไม่ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ฮอร์โมนเพียงอย่างเดียว^(3,4,11-16)

4. ในการใช้ฮอร์โมนแต่ละชนิดจะเปลี่ยนแปลงชนิดใหม่ต่อเมื่อโรคลุกลามขึ้นเท่านั้น ในกรณีที่โรคยังคงขนาดเดิม (stable disease) สามารถใช้ฮอร์โมนตัวเดิมต่อไปได้

ระดับคำแนะนำ 1

มีการศึกษาพบว่าช่วงชีวิตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยฮอร์โมนแต่โรคยังคงเดิมจะเท่ากับของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองบางส่วน หรือสมบูรณ์ (partial หรือ complete response)^(17,18)

5. ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ : ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเป็นวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือวัยหลังหมดประจำเดือน

5.1 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน (ตามคำจำกัดความของการหมดประจำเดือนในแนวทางของผู้ป่วยระยะแรก)

- ฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้ Tamoxifen หรือ ovarian ablation

ระดับคำแนะนำ 1

ในอดีตแนะนำให้ทำ ovarian ablation (bilateral oophorectomy) เป็นการรักษาหลัก พบว่าการตอบสนองอยู่ในช่วงร้อยละ 15-56 และมีการตอบสนองโดยเฉลี่ย 9-15 เดือน⁽¹⁹⁾ การทำ bilateral oophorectomy อาจใช้วิธีผ่าตัด ฉายแสง หรือให้ยากกลุ่ม LHRH agonist เช่น leuprolide หรือ goserelin⁽²⁰⁾ ในระยะหลังนิยมให้ Tamoxifen เป็นการรักษาหลักมากขึ้น เนื่องจากมีรายงานว่ามีประสิทธิภาพเท่ากับการทำ bilateral oophorectomy^(21,22)

จะพิจารณาใช้ tamoxifen ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้ tamoxifen มาก่อนหรือเคยได้ tamoxifen เป็นการรักษาเสริมภายหลังผ่าตัดแล้วหยุดไปแล้วนานเกิน 1 ปีขึ้นไป

- ฮอร์โมนตัวที่สองที่ใช้ กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวแรกระยะหนึ่ง คือ ovarian ablation หรือ tamoxifen หรือ progestin

ระดับคำแนะนำ 2A

กรณีที่ผู้ป่วยเคยใช้ tamoxifen เป็นตัวแรก อาจพิจารณาใช้ ovarian ablation หรือถ้าผู้ป่วยเคยใช้ ovarian ablation เป็นตัวแรกก็พิจารณาให้ tamoxifen เป็นตัวที่สอง^(23,24) ในกรณีที่ผู้ป่วยปฏิเสธ ovarian ablation อาจพิจารณาให้ progestin (megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate)

- สอร์โมนตัวที่สามที่ควรใช้กรณีที่มีโรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อสอร์โมนตัวที่สองระยะหนึ่งคือ progestin (megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate) หรือ aromatase inhibitors (AI)

ระดับคำแนะนำ 2A

ในกรณีที่คือต่อสอร์โมนตัวที่สองหลังจากตอบสนองระยะหนึ่ง อาจพิจารณาให้ progestin หรือ อาจพิจารณาให้ AI ได้ในรายที่ทำ Oophorectomy แล้ว (25)

5.2 ผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน ได้แก่ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1. ผู้ป่วยอายุ > 60 ปี หรือ 2. ผู้ป่วยอายุ < 60 ปี และประจำเดือนหมดไปตามธรรมชาติมากกว่า 1 ปี โดยผู้ป่วยต้องไม่ได้รับเคมีบำบัด GnRH analogue หรือ tamoxifen และระดับของ FSH และ estradiol อยู่ในเกณฑ์วัยหมดประจำเดือน หรือ 3. เคยผ่าตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง

- สอร์โมนตัวแรกที่ใช้คือ tamoxifen หรือ aromatase inhibitor

ระดับคำแนะนำ 1

Tamoxifen ได้รับการยอมรับว่า ควรใช้เป็นสอร์โมนตัวแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน⁽²⁶⁻²⁸⁾ ซึ่งมีการตอบสนอง 50% และมีระยะเวลาของการตอบสนอง 12-15 เดือน

มีรายงานการศึกษาของ AI (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane) เปรียบเทียบกับ tamoxifen โดยใช้เป็นสอร์โมนตัวแรกในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่า AI มีประสิทธิภาพเท่ากับหรือดีกว่า Tamoxifen เช่น ในแง่ response rate และ time to progression แต่ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ overall survival⁽²⁹⁻³¹⁾

ส่วนยา fulvestrant ซึ่งจัดเป็นยาใหม่ในกลุ่มสอร์โมนนั้น มีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบกับ tamoxifen เป็นสอร์โมนตัวแรกในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่ามีประสิทธิภาพ เท่ากับ tamoxifen ทั้งในแง่ของการควบคุมโรครวมถึงอัตราการรอดชีพ⁽³²⁾ แต่มีราคาสูงกว่า tamoxifen มาก รวมทั้งเป็นยาที่ต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อซึ่งอาจก่อให้เกิดความไม่สะดวกต่อผู้ป่วย จึง**ไม่แนะนำ**ให้ใช้ยานี้เป็นยาขนานแรก

ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ tamoxifen เป็นสอร์โมนตัวแรก และอาจพิจารณาใช้ AI ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ tamoxifen เช่น มีปัญหา thromboembolism (deep vein thrombosis) เป็นต้น

- สอร์โมนตัวที่สองที่ควรใช้ กรณีที่มีโรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อสอร์โมนตัวแรก (tamoxifen) ระยะหนึ่ง คือ aromatase inhibitor หรือ progestin (megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate) หากใช้ AIs เป็นยาตัวแรกให้ใช้ tamoxifen เป็นยาขนานที่สอง

ระดับคำแนะนำ 2A

ในกรณีที่ใช้ tamoxifen เป็นสอร์โมนตัวแรก แนะนำให้ใช้ AI เป็นสอร์โมนตัวที่สองหลังจากที่โรคลุกลามแต่อาจพิจารณาใช้ progestin ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยผอมหรือมีอาการเบื่ออาหารร่วมด้วยเพราะ progestin

ทำให้ผู้ป่วยอยากอาหารและน้ำหนักเพิ่มขึ้น การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง aromatase inhibitor (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane) กับ progestin ในผู้ป่วยที่โรคกลับมาหลังให้ tamoxifen พบว่า AI มีประสิทธิภาพในการตอบสนองหรือผลต่อช่วงชีวิตดีกว่าหรือเท่ากับ progestin แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าโดยเฉพาะเรื่องน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น⁽³³⁻³⁵⁾ ส่วนในกรณีที่ใช้ AI เป็นฮอร์โมนตัวแรก อาจพิจารณาใช้ tamoxifen เป็นฮอร์โมนตัวที่สอง สำหรับ fulvestrant นั้น มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ anastrozole ในผู้ป่วยที่โรคกลับมาหลัง tamoxifen และพบว่ายา fulvestrant ให้ผลเทียบเท่า anastrozole ทั้งในแง่ของการควบคุมโรครวมถึงอัตราการรอดชีพ^(36,37) แต่มีราคาสูงกว่า tamoxifen มาก รวมทั้งเป็นยาที่ต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อซึ่งอาจก่อให้เกิดความไม่สะดวกต่อผู้ป่วย จึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่โรคกลับมาหลัง tamoxifen

- ฮอร์โมนตัวที่สามที่ควรใช้กรณีที่โรคกลับมามากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวที่สองระยะหนึ่งคือ steroidal aromatase inhibitor (exemestane) หากยังไม่เคยได้ยานี้ หากเคยได้ยานี้มาแล้วพิจารณาให้ fulvestrant หรือ progestin

ระดับคำแนะนำ 2A

ยาในกลุ่ม AI มีทั้งชนิดที่เป็น steroidal AI ได้แก่ exemestane และชนิดที่เป็น non-steroidal AI ได้แก่ anastrozole และ letrozole ซึ่งพบว่าไม่ได้มี cross resistance อย่างสมบูรณ์ มีรายงานการใช้ exemestane ในผู้ป่วยที่โรคกลับมาหลังให้ non-steroidal AI แล้วพบว่าการตอบสนอง⁽³⁸⁾ ดังนั้น ในกรณีที่เคยได้ non-steroidal AI เป็นฮอร์โมนตัวที่สองแล้วโรคกลับมา แนะนำให้ใช้ exemestane

สำหรับ fulvestrant นั้น มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ exemestane ในผู้ป่วยที่โรคกลับมาหลัง non-steroidal AI พบว่ายา fulvestrant ให้ผลเทียบเท่า exemestane⁽³⁹⁾ แนะนำให้ใช้ fulvestrant เฉพาะในกรณีที่เคยได้ exemestane มาก่อน ยาที่เป็นทางเลือกอีกตัวในกรณีนี้คือ progestin ถึงแม้จะมีข้อมูลสนับสนุนไม่ชัดเจน แต่เป็นยาที่มีการใช้แพร่หลายมานานในรายที่ดื้อต่อยาฮอร์โมนในอดี

6. ขนาดของฮอร์โมนแต่ละชนิดที่แนะนำให้ใช้

Antiestrogen

Tamoxifen	20 mg/day per oral
Fulvestrant	250 mg intramuscular q 4 weeks

LHRH agonist

Leuprolide	3.75 mg subcutaneous q 4 weeks
Goserelin	3.6 mg subcutaneous q 4 wks

Aromatase inhibitors

Anastrozole	1 mg/day per oral
Letrozole	2.5 mg/day per oral
Exemestane	25 mg/day per oral

Progestin

Megestrol acetate	160 mg/day per oral
Medroxyprogesterone acetate	1000 mg/day per oral

การใช้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย**ข้อบ่งชี้**

1. ผู้ป่วยที่มีผล ER และ PgR เป็นผลลบ
2. ผู้ป่วยที่โรคลุกลามระหว่างการรักษาด้วยฮอร์โมนหรือต่อฮอร์โมน
3. ผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว แพร่กระจายไปยังอวัยวะสำคัญและอาจมีอันตรายถึงชีวิต

เช่นตับ ปอด สมอง เป็นต้น

ระดับคำแนะนำ 1

ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ กลุ่มที่ให้เคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการ แต่มีการศึกษาแบบ metaanalysis และ population-based cohort ที่บ่งว่าเคมีบำบัดช่วยให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นประมาณ 6-9 เดือน^(42,43)

ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับฮอร์โมน แต่ให้ใช้ต่อกัน**ระดับคำแนะนำ 1**

การใช้เคมีบำบัดพร้อมกับฮอร์โมนไม่ได้ทำให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว^(3,4,44-53)

วิธีการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

1. การเลือกใช้เคมีบำบัดอาจเป็นยาแต่ละตัวต่อกัน (sequential single agent) หรือให้ยาหลายตัวพร้อมกัน (combination chemotherapy) ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและสภาพของผู้ป่วย การใช้เคมีบำบัดทั้ง 2 วิธีมีการรอดชีวิตเท่ากัน

ระดับคำแนะนำ 2A

2. โดยทั่วไปแนะนำให้เคมีบำบัดไม่เกิน 3 สูตร ยกเว้นผู้ป่วยบางรายที่มีสภาพร่างกายที่ดีและตอบสนองดีต่อเคมีบำบัด อาจให้เกิน 3 สูตรได้

ระดับคำแนะนำ 2A**ชนิดของเคมีบำบัด**

1. กรณีของยาสูตรแรก แนะนำให้ใช้ classical CMF หรือ anthracycline-containing regimen เช่น FAC, AC, EC, หรือ FEC เป็นต้น โดยมีหลักการเลือกสูตรยาดังนี้
 - กรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน แนะนำให้ใช้ classical CMF หรือ anthracycline-containing regimen เช่น FAC, AC, EC, หรือ FEC เป็นต้น

- กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนนานเกิน 1 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดเดิมได้โดยเฉพาะ classical CMF ในกรณีของ anthracycline-containing regimen แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดใหม่แทน
- กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนนานน้อยกว่า 1 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดใหม่แทน

ระดับคำแนะนำ 1

มีการศึกษาแบบ metaanalysis พบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัวพร้อมกันจะได้ประสิทธิภาพดีกว่า การใช้ยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียว โดยมี relative hazard ratio (HR) ของช่วงชีวิตเป็น 0.70 (95% confidence intervals (CIs) 0.59-0.84)⁽⁴⁾ ในกรณีของ CMF การใช้ classical CMF (ใช้ cyclophosphamide แบบกิน) เมื่อเทียบกับการใช้ modified CMF (intravenous 3-week CMF) พบว่าการใช้ classical CMF มีการตอบสนองที่ดีกว่า (48% กับ 29%; $p = 0.003$) และมีช่วงชีวิตที่ดีกว่า (17 กับ 12 เดือน; $p = 0.016$) การใช้ modified CMF⁽⁵⁵⁾

anthracycline-containing regimen มีการตอบสนองที่ดีกว่าและมีช่วงชีวิตที่ดีกว่า CMF เล็กน้อย โดยมี relative HR 0.89 (95% CIs 0.82-0.97)⁽⁴⁾ แต่มีผลข้างเคียงมากกว่า CMF ด้วย อย่างไรก็ตามข้อมูลของการศึกษาได้รวมทั้ง classical CMF และ modified CMF

ในปัจจุบันมีข้อมูลพบว่าการใช้ taxanes (docetaxel หรือ paclitaxel) ร่วมกับ anthracycline (doxorubicin หรือ epirubicin) มีการตอบสนองที่ดีกว่าการใช้ Anthracycline ร่วมกับ cyclophosphamide แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่า ทำให้ช่วงชีวิตยืนยาวขึ้น⁽⁵⁶⁻⁶²⁾ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาชุดแรกในขณะนี้

- กรณีของยาสูตรที่สองเมื่อโรคกลับมาหลังให้ยาชุดแรก
 1. กรณีที่เคยได้ anthracycline-containing regimen เป็นยาสูตรแรก
แนะนำให้ใช้ taxanes (docetaxel หรือ paclitaxel)

ระดับคำแนะนำ 1

2. การใช้ยาตัวอื่นที่ไม่ใช่ taxane เช่น vinorelbine, capecitabine, gemcitabine หรือ CMF

ระดับคำแนะนำ 2A

- กรณีที่ใช้ CMF เป็นยาสูตรแรก

แนะนำให้ใช้ anthracycline-containing regimen เป็นยาสูตรที่สอง แล้วค่อยพิจารณาใช้ยาตัวอื่น ดังที่กล่าวไว้ใน 2 ต่อไป

ระดับคำแนะนำ 1

ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการ แต่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างยาใหม่ในกลุ่ม taxane และ vinorelbine เทียบกับยาเก่าที่เคยใช้ในอดีตพบว่าสามารถทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้น^(50,63-66) มีรายงานเปรียบเทียบระหว่างการใช้ docetaxel ร่วมกับ capecitabine กับ docetaxel เพียงตัวเดียวในผู้ป่วยที่เคยได้รับ anthracycline มาก่อน พบว่าการใช้ docetaxel ร่วมกับ capecitabine ทำให้มีช่วงชีวิตเพิ่มมากขึ้น (14.5 เดือน กับ 11.5 เดือน; $p = 0.0126$) เมื่อเทียบกับ docetaxel เพียงตัวเดียว⁽⁵⁴⁾ มีรายงานเปรียบเทียบระหว่างการใช้

paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine กับ paclitaxel เพียงตัวเดียว ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ anthracycline มาก่อน พบว่าการใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine ทำให้มี progression-free survival และ overall survival เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับ paclitaxel เพียงตัวเดียว^(79,82) มีรายงานการใช้ capecitabine, gemcitabine และ Vinorelbine ในผู้ป่วยที่เคยได้ anthracycline มาก่อน แล้วพบว่ามีอาการตอบสนอง⁽⁸⁰⁾

- กรณีของยาสูตรที่สามเมื่อโรคกลับมาหลังให้ยาสูตรที่สอง

แนะนำให้ใช้ capecitabine หรือ vinorelbine หรือ gemcitabine ในกรณีที่เคยได้ taxane เป็นยาสูตรที่สอง หรือพิจารณาเข้าโครงการศึกษา (clinical trial) หรือรักษาตามอาการแล้วแต่กรณี

ระดับคำแนะนำ 2A

มีการศึกษาแบบ Phase II ของ capecitabine ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ anthracycline และ taxane พบว่ามีการตอบสนอง 20%⁽⁶⁷⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ Phase II ของ vinorelbine และ gemcitabine ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ taxane แล้วพบว่ามีอาการตอบสนองเช่นกัน^(68,69) มีการศึกษาแบบ randomized phase III ของการให้ ixabepilone ร่วมกับ capecitabine กับ capecitabine ในผู้ป่วยที่เคยได้ taxane และ anthracycline มาก่อนพบว่า ixabepilone ร่วมกับ capecitabine มีการตอบสนอง (43% กับ 29%; $p < 0.0001$) และ progression-free survival (6.2 เดือน กับ 4.2 เดือน; $p = 0.0005$) ที่ดีกว่า capecitabine แต่การรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน (16.4 เดือน กับ 15.6 เดือน; $p = 0.1162$)

ระยะเวลาของการให้ยาเคมีบำบัด

ในกรณีที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดไประยะหนึ่ง (6-8 ชุค) แล้วหยุด หรือให้ไปเรื่อยๆ จนกว่าโรคจะกลับมาต่อไป

ระดับคำแนะนำ 1

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เคมีบำบัดแบบ intermittent กับ continuous พบว่าผลการศึกษายังไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่าวิธีไหนดีกว่ากันเพราะมีทั้งข้อมูลที่ว่า การให้แบบ continuous ไม่ได้ทำให้ช่วงชีวิตยืนยาวขึ้น เมื่อเทียบกับ intermittent⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾ แต่อาจมี progression-free survival เพิ่มขึ้น^(70,72,73) บางรายงานพบว่าการให้แบบ continuous มีทั้ง progression-free survival และ overall survival เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับแบบ intermittent^(75,76) อย่างไรก็ตามการให้แบบ continuous มีผลข้างเคียงมากกว่าแบบ intermittent

บทบาทของ high-dose chemotherapy และ bone marrow transplantation หรือ stem cell support

ไม่แนะนำให้ใช้วิธีการรักษาดังกล่าวในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในขณะนี้

ระดับคำแนะนำ 1

มีข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการใช้ high-dose chemotherapy ไม่ทำให้ชีวิตยืนยาวขึ้น แต่มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น^(77,78)

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้:

CMF regimen (q 4 weeks)	cyclophosphamide	100 mg/m ² /day	po d1-14
	Methotrexate	40 mg/m ²	IV d1,8
	5-FU	600 mg/m ²	IV d1,8
FAC regimen (q 3 weeks)	5-FU	500 mg/m ²	IV
	Doxorubicin	50 mg/m ²	IV
	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	IV
AC regimen (q 3 weeks)	Doxorubicin	60 mg/m ²	IV
	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV
FEC regimen	5-FU	500 mg/m ²	IV
	Epirubicin	50-90 mg/m ²	IV q 3 weeks
	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	IV
EC regimen	Epirubicin	60-90 mg/m ²	IV q 3 weeks
	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV
Paclitaxel		175 mg/m ²	IV q 3 weeks
Docetaxel		70-100 mg/m ²	IV q 3 weeks
Gemcitabine		800-1250 mg/m ²	IV d1,8,15 q 4 weeks (single)
		1000 mg/m ²	IV d1,8 q 3 weeks (combined)
Vinorelbine		25-30 mg/m ²	IV d1,8 q 3 weeks
Capecitabine		1250 mg/m ²	PO bid pc d1-14 q 3 weeks (single drug)
		1000 mg/m ²	PO bid pc d1-14 q 3 weeks (combined drug)
Ixabepilone		40 mg/m ²	IV q 3 week

การใช้ novel molecular-targeted therapy ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

1. คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2/neu เป็นผลบวก

- แนะนำให้ใช้ trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2/neu เป็นผลบวก (ตามนิยามเช่นเดียวกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก) โดยใช้เป็นยาชุดแรกร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes (paclitaxel หรือ docetaxel) ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ adjuvant chemotherapy ด้วยยาในกลุ่ม anthracycline หรือใช้เป็นยาชุดที่สองร่วมกับการใช้ taxanes ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม anthracycline มาก่อน

ระดับคำแนะนำ 1

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial โดย Slamon DJ et al. ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 เป็นผลบวกที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (doxorubicin หรือ epirubicin / cyclophosphamide หรือ paclitaxel) กับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab มีอัตราการตอบสนองของโรคที่ดีกว่า (50% vs 32%, $p < 0.001$) median time to disease progression ที่ยาวกว่า (7.4 เดือน vs 4.6 เดือน, $p < 0.001$) และมีอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่า โดยมี median survival 25.1 เดือน เทียบกับ 20.3 เดือน ($p = 0.046$) โดยมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง ซึ่งพบได้สูงถึง 27% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ anthracycline / cyclophosphamide ร่วมกับ trastuzumab และพบได้ 13% ในกลุ่มที่ได้รับ paclitaxel ร่วมกับ trastuzumab จึงไม่แนะนำให้ใช้ trastuzumab ร่วมกับยาในกลุ่ม anthracycline

- ผู้ป่วยที่จะได้รับ trastuzumab ต้องได้รับการตรวจการทำงานของหัวใจก่อนได้รับยาและใช้ยาได้ในกรณีที่ left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจประเมินการทำงานของหัวใจทุก 3 เดือน ในระหว่างที่ได้รับ trastuzumab อยู่

ระดับคำแนะนำ 2A

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองของโรคต่อการรักษาด้วย taxanes / trastuzumab และเริ่มมีผลข้างเคียงจาก taxanes มากขึ้น อาจพิจารณาให้ trastuzumab ต่อเป็น monotherapy และควรพิจารณาหยุดยา trastuzumab หลังได้ยาครบ 1 ปี

- ไม่แนะนำให้ใช้ trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในกรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นในขณะที่ได้รับ trastuzumab

ระดับคำแนะนำ 2A

- แนะนำให้ใช้ trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2/neu เป็นผลบวกโดยใช้เป็นยาชุดแรกร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ได้แก่ vinorelbine ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับ adjuvant chemotherapy ด้วยยาในกลุ่ม taxanes และโรคลุกลามในระยะเวลาไม่น้อยกว่า 1 ปีหลังหยุด taxanes

ระดับคำแนะนำ 2A

มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา trastuzumab ร่วมกับยาในกลุ่ม taxanes กับ trastuzumab ร่วมกับ vinorelbine เป็นยาชุดแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 เป็นผลบวก ไม่พบความแตกต่างกันในด้านอัตราการตอบสนอง และ time to disease progression

- ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับ trastuzumab เป็น adjuvant treatment และมีการกลับเป็นซ้ำของโรคในระยะเวลาเกิน 1 ปี สามารถนำ trastuzumab กลับมาใช้ใหม่ได้

ระดับคำแนะนำ 2A

- แนะนำให้ใช้ lapatinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2/neu เป็นผลบวกที่มีโรคลุกลามในขณะที่ได้รับหรือหลังจากได้รับการรักษาด้วย trastuzumab โดยให้ใช้ร่วมกับยา capecitabine

ระดับคำแนะนำ 2A

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 เป็นผลบวก ที่เคยได้รับ anthracycline, taxane และ trastuzumab โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ lapatinib ร่วมกับ capecitabine กับการให้ capecitabine อย่างเดียว พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ lapatinib / capecitabine มีอัตราการตอบสนอง, time to disease progression และ progression-free survival มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ capecitabine โดย median progression-free survival ในกลุ่มที่ได้รับ lapatinib / capecitabine = 27.1 สัปดาห์ เทียบกับ 17.6 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับ capecitabine, hazard ratio (HR) 0.55 (0.41, 0.74) ($p = 0.00033$) ไม่พบความแตกต่างในด้าน overall survival (67.7 vs 66.6 weeks, HR 0.78, $p = 0.177$)

2. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี HER2/neu เป็นผลลบ

- ไม่แนะนำให้ใช้ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ระดับคำแนะนำ 2A

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial (E2100 trial) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ไม่มี HER2 ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยเปรียบเทียบการรักษาระหว่างการให้ weekly paclitaxel กับการให้ weekly paclitaxel ร่วมกับ bevacizumab 10 mg/kg ทุก 2 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ paclitaxel / bevacizumab มีอัตราการตอบสนองของโรค (36.9% vs 21.2% $p < 0.001$) และ progression-free survival มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ paclitaxel (11.8 เดือน vs 5.9 เดือน, HR = 0.60 $p < 0.001$) แต่ไม่มีความแตกต่างในด้าน overall survival โดยกลุ่มที่ได้ bevacizumab จะพบผลข้างเคียง ได้แก่ ความดันโลหิตสูง, ปวดศีรษะ, proteinuria และ cerebrovascular ischemia ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาโดยใช้ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น เช่น docetaxel, capecitabine ที่เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว พบว่า มีอัตราการตอบสนองที่ดีขึ้น และมี progression-free survival เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีประโยชน์ในด้าน overall survival ร่วมกับมีผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน

References

1. Greenberg PAC, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:2197-2205.
2. Osborne CR, Yochmowitz MG, Knight WA III, McGuire W. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. Cancer 1980;46 (12 suppl): 2884-2888.
3. Stockler M, Wilcken NRC, Ghera D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev 2000;26:151-168.
4. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998;16:3439-3460.
5. Powles TJ, Gordon C, Coombes RC. Clinical trial of multiple endocrine therapy for metastatic and locally advanced breast cancer with tamoxifen-aminoglutethimide-danazol compared to tamoxifen used alone. Cancer Res 1982;42:3458s-3460s.
6. Beltran M, Alonso MC, Ojeda MB, et al Alternating sequential endocrine therapy: tamoxifen and medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer patients. Ann Oncol 1991;2:495-499.
7. Gill PG, Gebisi V, Snyder R, et al. Randomized comparison of the effects of tamoxifen, megestrol acetate, or tamoxifen plus megestrol acetate on treatment response and survival in patients with metastatic breast cancer {see comments: Ann Oncol 1993;4:712-13} Ann Oncol 1993;4: 741-744.

8. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5:337-342.
9. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre-and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:137-142.
10. Kostraba N, Kiang D, Frenning D, et al. Multiple endocrine therapy (Rx) in the management of advanced breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1980;21:47.
11. Kiang DT, Gay J, Goldman A, Kennedy BJ. A randomized trial of chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. *New Engl J Med* 1985;313:1241-1246.
12. Ahmann DL, Green SJ, Bisel HF, et al. An evaluation of early or delayed adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with advanced breast cancer undergoing oophorectomy: a later analysis. *Am J Clin Oncol* 1982;5:355-358.
13. Rossof AH, Gelman F, Creech RH. Randomized evaluation of combination chemotherapy vs. observation alone following response or stabilization after oophorectomy for metastatic breast cancer in premenopausal women. *Am J Clin Oncol* 1982;5:253-259.
14. Bezwoda WR, Derman D, De Moor NG, Lange M, Levin J. Treatment of metastatic breast cancer in oestrogen receptor positive patients. A randomized trial comparing tamoxifen alone versus tamoxifen plus CMF. *Cancer* 1982;50: 2747-2750.
15. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. *J Clin Oncol* 1986;4:186-193.
16. Falkson G, Falkson HC, Glidewell O, Weinberg V, Leone L, Holland J. Improved remission rates and remission duration in young women with metastatic breast cancer following combined oophorectomy and chemotherapy: a study of Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 1979;43:2215-2222.
17. Paterson AH, Cyr M, Szafran O, et al. Response to treatment and its influence on survival in metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1985;8:283-92.
18. Patel JK, Nemoto T, Vezeridis M, et al. Does more intense palliative treatment improve overall survival in metastatic breast cancer patients? *Cancer* 1986;57:567-70.
19. Mecklenburg RS, Lipsett MB. Disappearance of metastatic breast cancer after oophorectomy. *N Engl J Med* 1973;289:845-6.
20. Bajetta E, Celio L, Zilembo N, et al. Ovarian function suppression in premenopausal advanced breast cancer. *Tumori* 1994;80:28-32.
21. Ingle JN, Krook JE, Green SJ, et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:178-85.
22. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:6 (abstr 515).
23. Henderson IC, Canellos Gp. Cancer of the breast: the past decade (first of two parts). *N Engl J Med* 1980;302:17-30.
24. Buzdar AU. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:291-304.
25. Celio L, Martinetti A, Ferrari L, et al. Premenopausal breast cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone analog alone or in combination with an aromatase inhibitor: A comparative endocrine study. *Anticancer Res* 1999;19:2261-2268.
26. Pearson OH, Manni A, Arafah BM. Antiestrogen treatment of breast cancer: an overview. *Cancer Res* 1982;42:Suppl:3424s-9s.
27. Beex L, Pieters G, Smals A, et al. Tamoxifen versus ethinyl estradiol in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1981;65:179-85.
28. Matelski H, Greene R, Huberman M, et al. Randomized trial of estrogen vs. Tamoxifen therapy for advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1985;8:128-33.
29. Paridaens R, Dirix L, Beex L, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative. *J Clin Oncol* 2008; 26 (30): 4883-4890.
30. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.
31. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-2109.

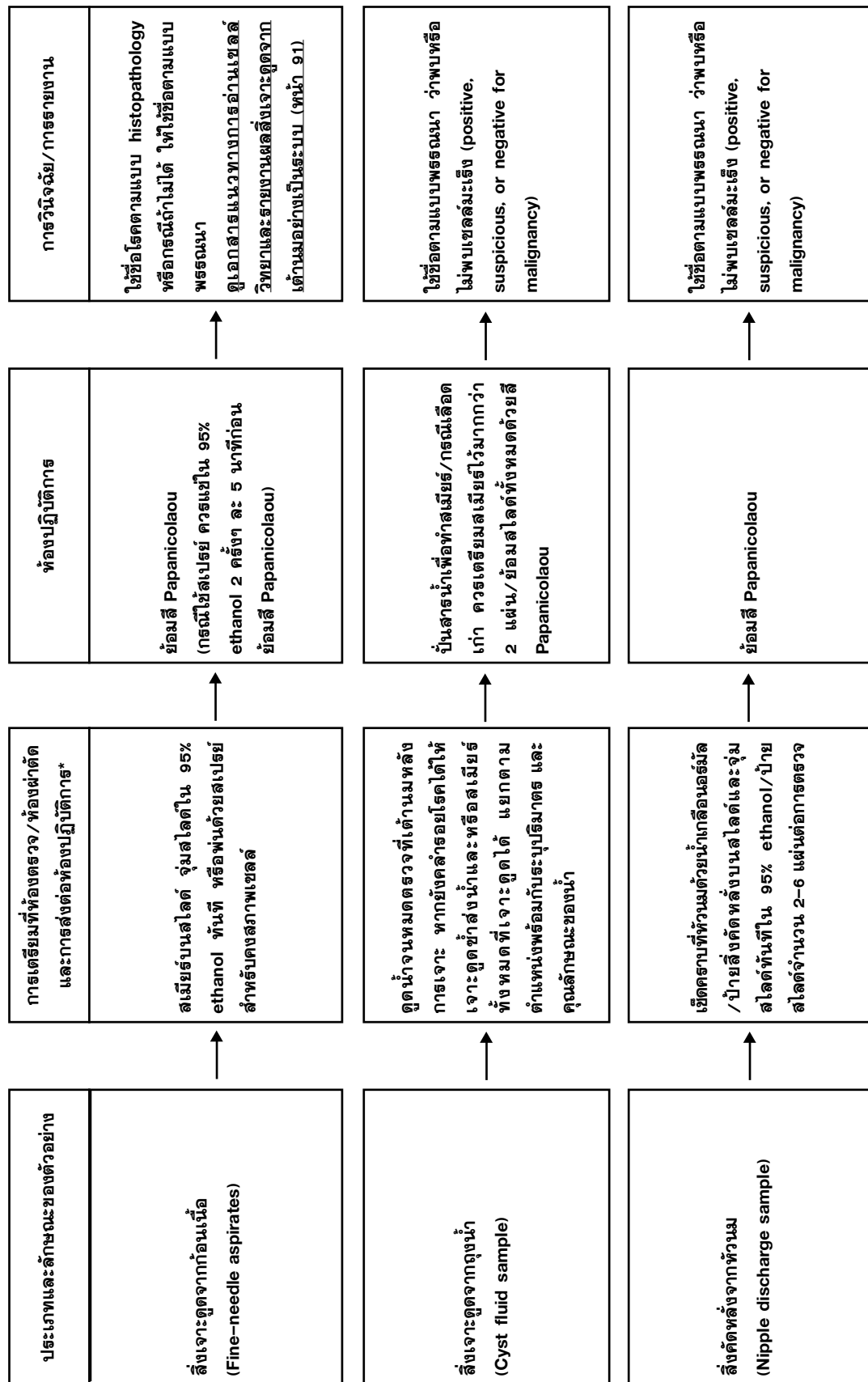
32. Howell A, Robertson JFR, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: A multinational, double blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1605-1613.
33. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of overview and analysis of two phase III clinical trials-The Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2000-2011.
34. Dombornowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453-461.
35. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a Phase III randomized double-blind trial-The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1399-1411.
36. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3386-95.
37. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing After Prior Endocrine Treatment. *J Clin Oncol* 2002: 3396-403.
38. Lønning PE, Bajetta E, Murray R, et al: Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* 18:2234-2244, 2000.
39. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008 Apr 1;26(10):1664-70. Epub 2008 Mar

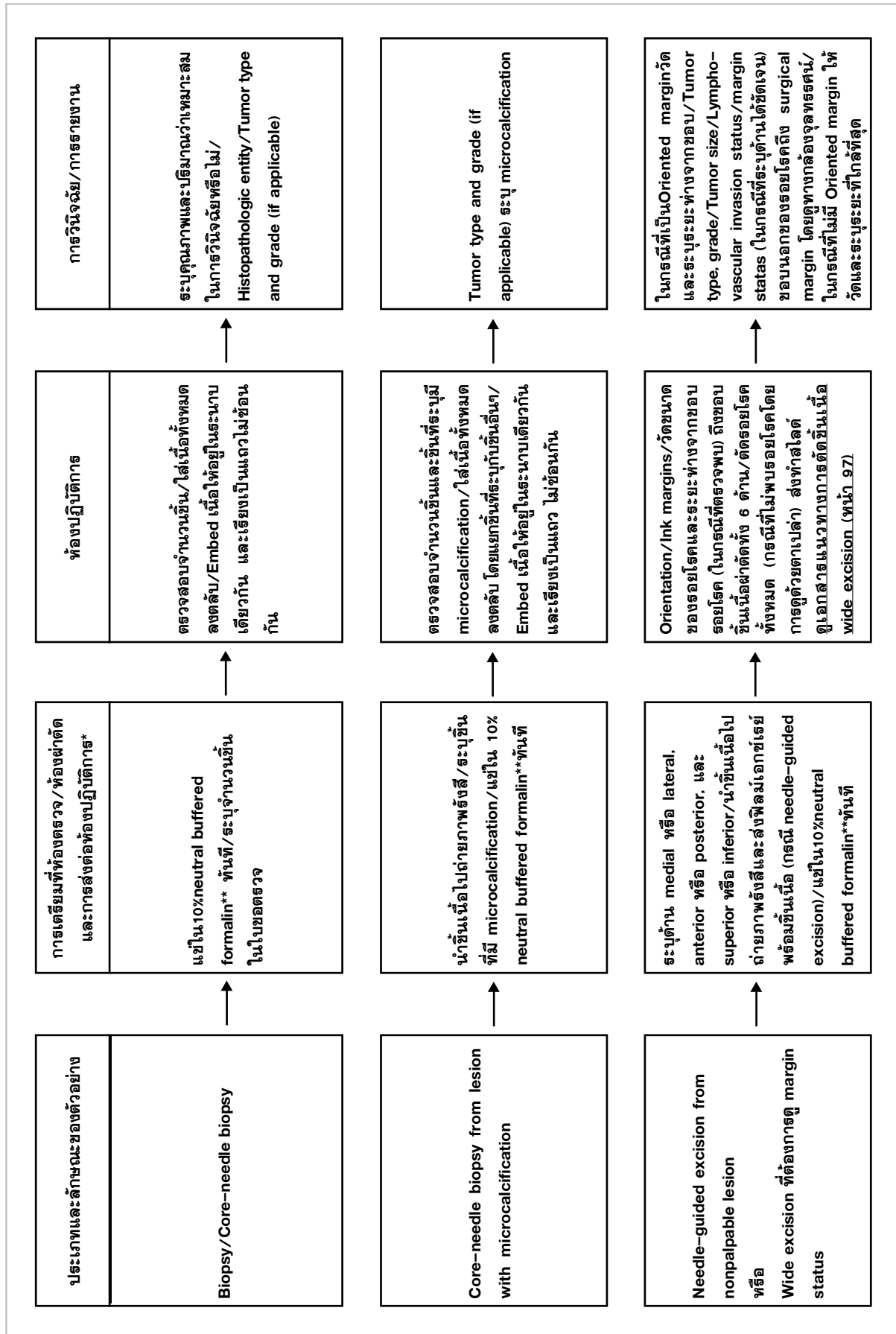


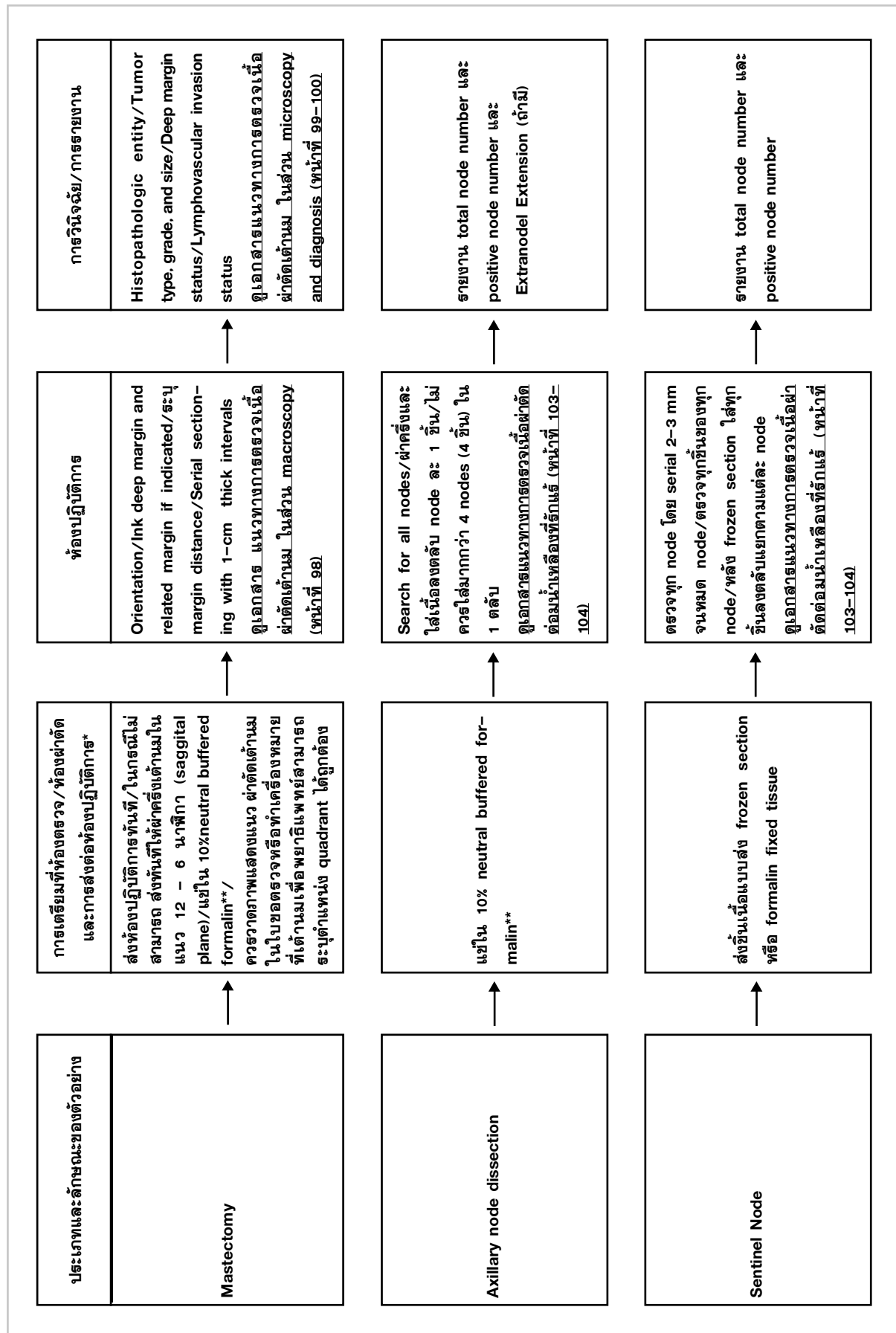
แนวทางปฏิบัติทางพยาธิวิทยา มะเร็งเต้านม

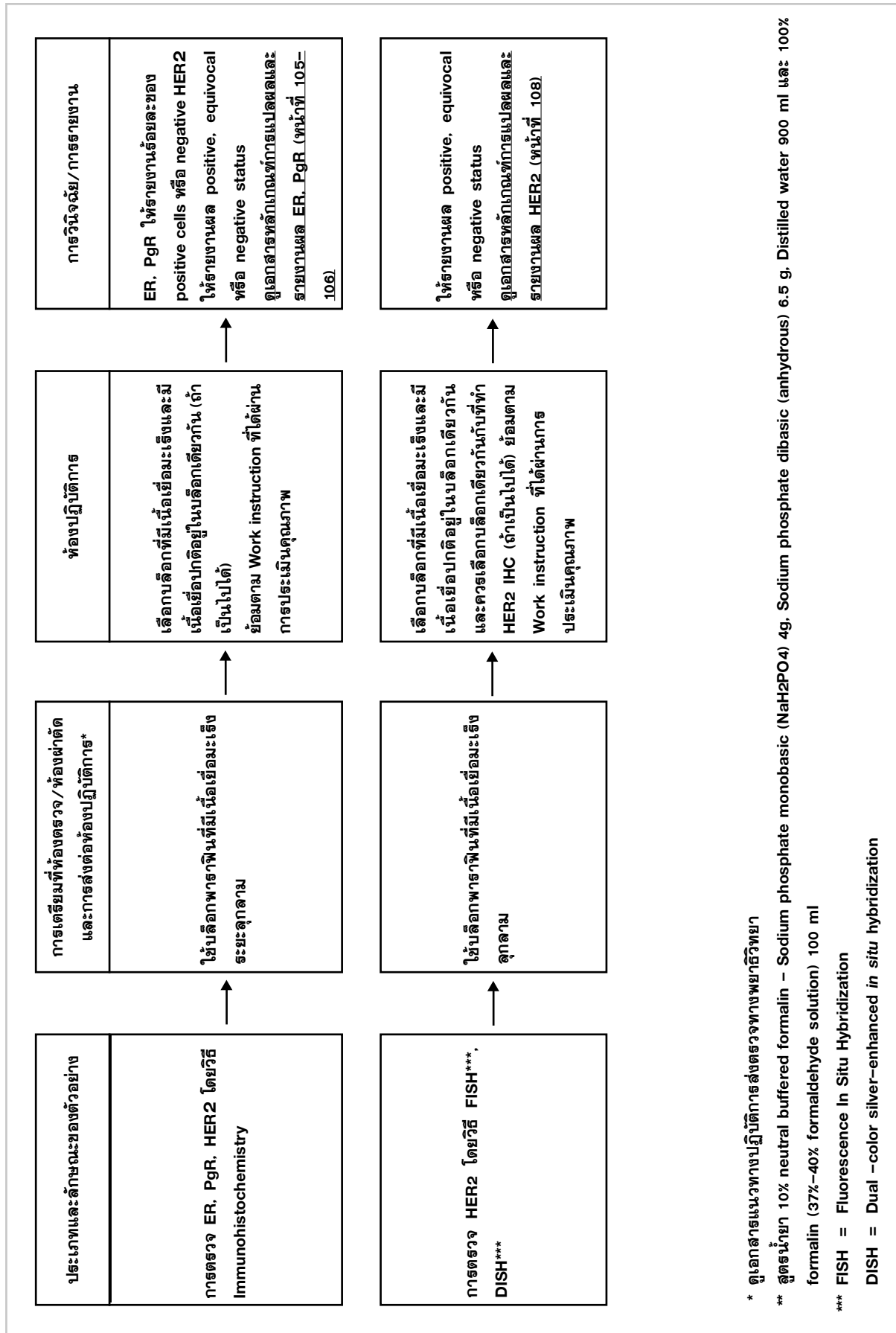
- แผนภูมิการเตรียมและการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา
- แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา
- แนวทางการอ่านเซลล์วิทยาและรายงานผลส่งเจาะดูจากเต้านมอย่างเป็นระบบ
- แนวทางการตัดชิ้นเนื้อ wide excision
- แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดเต้านม (mastectomy)
- แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้
- หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล ER และ PgR
- หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล HER2 ของมะเร็งเต้านม
- หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล Ki-67 ของมะเร็งเต้านม

แผนภูมิการเตรียมและการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา









รายการสำหรับตรวจสอบ (Check list items)

Check-list Input	Check-list Output for CA breast (รายการในใบรายงานผล)
• Patient identification • Clinical information • Radiological findings • Operative procedure, location (diagram preferred) • Specimen handling and fixation • Request for biomarkers (ER, PgR, HER2)	• Type of carcinoma and grading • Tumor size • Node status • Margins status • Lymphovascular invasion status • Biomarkers status (ER, PgR, HER2) • Microcalcification

แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

ประเภทสิ่งส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

- ตัวอย่างเซลล์วิทยา จำแนกตามคุณลักษณะ ได้แก่
 - สเมียร์ที่อยู่บนสไลด์
 - น้ำที่เจาะดูดจากถุงน้ำ
- ตัวอย่างชิ้นเนื้อ จำแนกตามขนาดได้ 3 ประเภท ได้แก่
 - แท่งชิ้นเนื้อขนาดเล็ก
 - ชิ้นเนื้อที่มีขนาดไม่เกิน 5 เซนติเมตร
 - ชิ้นเนื้อที่มีขนาด เกิน 5 เซนติเมตร

การเตรียมตัวอย่างสิ่งส่งตรวจก่อนส่ง

1. ตัวอย่างเซลล์วิทยา จำแนกตามคุณลักษณะ ได้แก่

- การเตรียมสเมียร์

สิ่งเจาะดูดจากก้อนเนื้อ ให้เตรียมสเมียร์โดยใช้สไลด์ 2 แผ่นประกบแล้วดึงออกจากกัน ต้องไม่บดหรือกดอย่างแรง เพราะจะทำให้เซลล์ผิดปกติและอ่านผลผิดพลาดได้ ต้องรีบจุ่มสเมียร์ในน้ำยา fixative ทันที สเมียร์ของ nipple discharge ให้ใช้สไลด์ป้ายตรงหัวนมและรีบจุ่มในน้ำยา fixative ทันที

น้ำยา fixative มีดังนี้

- 95% ethanol
- Spray fixative ที่มีส่วนประกอบเป็น 95% ethanol การใช้ต้องถือสเปรย์พ่นในระยะห่างมากกว่า 1 ฟุต เพื่อลดการเกิด artifact

- ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่เป็นน้ำ

น้ำที่เจาะดูดจากถุงน้ำให้เก็บในภาชนะที่สะอาด แยกเก็บตามตำแหน่ง ระบุชื่อ-นามสกุล ผู้ป่วย ตำแหน่งที่เจาะดูด และปริมาตรน้ำให้ชัดเจน กรณีไม่สามารถนำส่งภายใน 24 ชั่วโมง ให้เก็บในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิ 4-8 องศาเซลเซียส

2. ตัวอย่างชิ้นเนื้อ จำแนกตามขนาดได้ 3 ประเภท ได้แก่

- การเตรียมและดูแลแท่งชิ้นเนื้อเล็ก

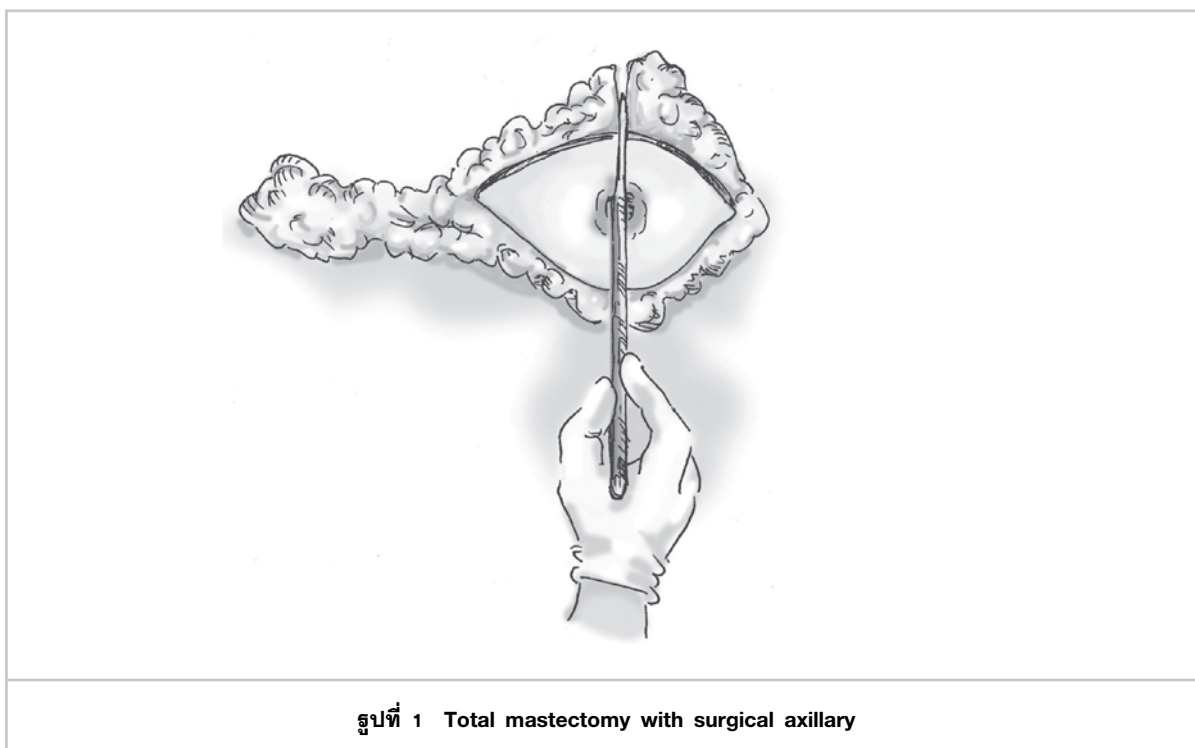
แท่งชิ้นเนื้อขนาดเล็กได้จากการทำ core needle biopsy หรือ mammotome ให้วางแท่งชิ้นเนื้อเป็นเส้นตรงบนกระดาษแข็งหรือในถาด ก่อนแช่ใน 10% neutral buffered formalin

- การเตรียมชิ้นเนื้อที่มีขนาดไม่เกิน 5 เซนติเมตร

ชิ้นเนื้อขนาดไม่ใหญ่ สามารถแช่ใน 10% neutral buffered formalin ได้เลย โดยให้ปริมาตรของน้ำยามากกว่า 10 เท่าของชิ้นเนื้อ

- การเตรียมชิ้นเนื้อที่มีขนาดเกิน 5 เซนติเมตร

ชิ้นเนื้อขนาดใหญ่ เช่น mastectomy หรือ ก้อนเนื้อที่มีขนาดเกิน 5 เซนติเมตร กรณีที่ต้องส่งเนื้อตรวจนอกสถาบัน หรือต้องเก็บไว้นานมากกว่า 6 ชั่วโมงที่จะได้ตรวจชิ้นเนื้อ ควรต้องผ่าแบ่งครึ่ง ชิ้นเนื้อก่อนแช่ใน 10% neutral buffered formalin ทั้งนี้ เพื่อให้การ fix ของเนื้อเกิดได้อย่างสมบูรณ์



ใบขอตรวจ

ต้องมีรายละเอียดดังนี้

1. ชื่อ-นามสกุล, HN (ID, หรือ หมายเลขประจำตัวที่อ้างอิงได้), เพศ, อายุ ของผู้ป่วย
2. ลักษณะรอยโรค, ตำแหน่ง, ข้างของนม, จำนวนรอยโรคและขนาดที่ตรวจพบทางคลินิก
3. ชนิดหรือวิธีการผ่าตัด รายละเอียดของขอบต่างๆของชิ้นเนื้อ
4. ระบุรายการที่ขอตรวจ
5. วันที่ที่ผ่าตัด, ชื่อแพทย์และหมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ

การส่งตัวอย่าง

ควรส่งตัวอย่างเซลล์วิทยาและหรือชิ้นเนื้อมาที่ห้องปฏิบัติการที่เดียวทั้งหมด ไม่ควรแบ่งส่งตัวอย่าง (กรณีที่ต้องการขอ second opinion ภายหลัง สามารถกระทำได้ โดยขอ สเมียร์ และหรือ สไลด์/ บล็อกชิ้นเนื้อ ไปตรวจยังห้องปฏิบัติการแห่งที่สอง)

1. การส่งภายในสถาบันเดียวกัน

ส่งตัวอย่างและใบขอตรวจมาที่ห้องปฏิบัติการในวันนั้นหรือตามข้อตกลงภายในสถาบัน (ระวังมิให้ formalin หกใส่ใบขอตรวจ)

2. การส่งตรวจนอกสถาบัน

ควรแยกพัสดุตัวอย่างเซลล์วิทยาออกจากพัสดุน้ำเนื้อ การบรรจุตัวอย่างควรใช้พัสดุที่แน่นหนาพร้อมกับมีใบขอตรวจที่ใส่ไว้ในถุงพลาสติกซิปล็อค เพื่อป้องกันกรณีที่มีของเหลวหรือ formalin อาจรั่วหรือแตกได้



แนวทางการอ่านเซลล์วิทยาและรายงานผลสิ่งเจอะจุกจากเต้านมอย่างเป็นระบบ

บทนำ

การวินิจฉัยตัวอย่างทางเซลล์วิทยาเป็นหนึ่งใน triple test ซึ่งใช้ในการพิจารณาแนวทางการดูแลรักษา รอยโรคของเต้านม โดยร่วมกับการวินิจฉัยทางรังสีวิทยาและข้อมูลทางคลินิก ในการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยามีมิติที่แยกได้เป็น 3 ส่วน คือ การอ่านสเมียร์โดยนักเซลล์วิทยา การแปลผล และการรายงานผลโดยพยาธิแพทย์ แต่ละส่วนมีความสำคัญและรายละเอียดในการสื่อสารเพื่อให้เข้าใจตรงกัน นอกจากนี้ควรมีระบบการตรวจสอบคุณภาพเพื่อให้ผลการวินิจฉัยมีความถูกต้องมากที่สุด

การอ่านสเมียร์

• **ความสำคัญ** การอ่านสเมียร์เป็นส่วนแรก สามารถให้นักเซลล์วิทยาทำแทนพยาธิแพทย์ได้ ทั้งนี้เพื่อให้เป็นแนวทางเดียวกัน และไม่ให้เกิดความสับสน จึงเสนอหลักเกณฑ์ในการอ่านและการบันทึกผลการอ่านเซลล์วิทยาของเต้านมอย่างเป็นระบบขึ้น

• ระบบของการอ่าน

อ่าน และบันทึกผล ตามลำดับ ดังนี้

1. คุณลักษณะและปริมาณของสิ่งเจอะจุกที่เห็นด้วยตา
2. การประเมินปริมาณเซลล์ ที่เห็นจากกำลังขยายต่ำ
3. การตรวจเซลล์ที่อยู่เป็นเซลล์เดี่ยว
4. การตรวจเซลล์ที่อยู่เป็นกลุ่ม
5. การตรวจพื้นหลังสเมียร์

• รายละเอียด

1. คุณลักษณะและปริมาณของสิ่งเจอะจุกที่เห็นด้วยตา
 - 1.1 บันทึกว่าสิ่งเจอะจุกที่ได้รับเป็นน้ำ น้ำปนเลือด หรือ เป็นสเมียร์
 - 1.2 กรณีเป็นน้ำ หรือน้ำปนเลือด ให้บันทึกปริมาตรเป็นมิลลิลิตร และนำไปปั่นเพื่อทำเป็นสเมียร์ต่อไป
 - 1.3 การประเมินปริมาณของสเมียร์ ให้ใช้วัดตามยาว โดยเกณฑ์ ดังนี้

สเมียร์มีความยาว น้อยกว่า 1 เซนติเมตร	= ปริมาณน้อย (small volume smear)
สเมียร์มีความยาว ระหว่าง 1-2 เซนติเมตร	= ปริมาณปานกลาง (medium volume smear)
สเมียร์มีความยาว มากกว่า 2 เซนติเมตร	= ปริมาณมาก (large volume smear)
2. การประเมินปริมาณเซลล์และพื้นหลังสเมียร์ ที่เห็นจากกำลังขยายต่ำ
 - 2.1 หลักเกณฑ์ในการประเมินปริมาณเซลล์ มีดังนี้

จำนวนเซลล์น้อยกว่า 10 ตัว	= ปริมาณเซลล์น้อย (low cellularity)
---------------------------	-------------------------------------

จำนวนเซลล์ระหว่าง 10 - 100 ตัว = ปริมาณเซลล์ปานกลาง (moderate cellularity)

จำนวนเซลล์มากกว่า 100 ตัว = ปริมาณเซลล์มาก (high cellularity)

(หมายเหตุ เซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว ไขมัน และไฟบรัส เป็นเซลล์พื้นหลัง)

2.2 บันทึกผลการประเมินโดยแยกเป็น ปริมาณเซลล์ที่อยู่เดี่ยวๆ และปริมาณเซลล์ที่อยู่เป็นกลุ่ม

3. การตรวจเซลล์ที่อยู่เป็นเซลล์เดี่ยว

3.1 เป็น bipolar naked nuclei หรือไม่

3.2 เป็น histiocytes/ macrophages หรือไม่

3.3 เป็นเซลล์กำลังเสื่อมหรือตายหรือไม่

3.4 เป็นเซลล์ผิดปกติหรือมะเร็งที่หลุดออกจากกลุ่มหรือไม่ โดยมีเกณฑ์พิจารณาคือ
ลักษณะของเซลล์ผิดปกติและเซลล์มะเร็ง

- Nuclear enlargement
- Irregular nuclear contour
- Macronucleoli
- Coarsely clumped chromatin
- Hyperchromasia
- Pleomorphism

4. การตรวจเซลล์ที่อยู่เป็นกลุ่ม

4.1 มีเซลล์กลุ่มใหญ่มากหรือไม่ (มีเซลล์มากกว่าร้อยละ 10 ในกลุ่ม) ถ้ามี มีรูปแบบของการจัดเรียง
ตัวพิเศษหรือไม่

รูปแบบของการจัดเรียงตัวพิเศษของเซลล์กลุ่มใหญ่

- Discohesive, with cells dropping off the edges
- Crowded with overlapping of the nuclei in clusters
- Flat honeycomb sheets, with or without folding
- Branched, drum stick shaped and 3D (antler horn)
- Papillary with or without fibrovascular cores and palisaded arrays ("picket fence")
- Complex with punched out oval or round holes
- Small slit-like irregular spaces with streaming or irregular nuclear orientation

4.2 เซลล์กลุ่มเล็กและกลางจำนวนมากไหม มีรูปแบบการจัดเรียงตัวพิเศษหรือไม่

- ถ้ามีมากกว่า 10 กลุ่ม ถือว่า มาก
- รูปแบบการจัดเรียงตัวพิเศษมี ดังนี้
 - (1) Open, angulated tubule
 - (2) Linear cord

(3) Monolayered sheet

(4) 3-D aggregate

(5) Papillary-frond like

4.3 มีเซลล์ลักษณะผิดปกติและมะเร็งหรือไม่

ลักษณะของเซลล์ผิดปกติและเซลล์มะเร็ง

- Nuclear enlargement
- Irregular nuclear contour
- Macronucleoli
- Coarsely clumped chromatin
- Hyperchromasia
- Pleomorphism

5. การตรวจพื้นหลังสเมียร์

พื้นหลังสเมียร์มีลักษณะจำเพาะหรือไม่

ลักษณะจำเพาะของพื้นหลังสเมียร์

- cystic
- inflamed
- hemorrhage
- mucin (ต้องมีลักษณะเป็นลายเส้น หรือ fibrillary จึงเป็น mucin)
- necrotic
- adipose-rich
- cellular fibro-stromal fragment rich

การแปลผล

• **ความสำคัญ** เป็นส่วนที่สอง หลังจากการอ่านสเมียร์ นำผลการอ่านมาแปลผล โดยมีวิธีการแปลผลแยกเป็นสองระบบ คือ การแปลผลจากลักษณะสเมียร์ (cytomorphologic base) และการแปลผลตามโรค และการเปลี่ยนแปลงของเต้านม (clinicopathological entity base) การแปลผลวิธีหลังต้องใช้พยาธิแพทย์หรือแพทย์ที่มีความชำนาญ

• รายละเอียด

1. การแปลผลจากลักษณะสเมียร์ (cytomorphologic base)

- Presence of malignant cells in clusters
- Presence of malignant cells in dispersal
- Large epithelial fragments with atypia

- Large epithelial fragments without atypia
 - Fibroadenoma feature
 - Mucinous feature
 - Cyst feature, benign
 - Cyst feature with atypical cells
 - Low/ scant cellularity
2. การแปลผลตามโรคและการเปลี่ยนแปลงของเต้านม (clinicopathological entities base)
- Cyst and/ or apocrine metaplasia
 - Duct ectasia
 - Proliferative changes (Ductal hyperplasia, Adenosis, Complex sclerosing lesion or radial scar)
 - Papilloma
 - Atypical hyperplasia / carcinoma in situ
 - Fibroadenoma
 - Cellular fibroadenoma or Phyllodes
 - Phyllodes, no atypia or with atypia
 - Ductal carcinoma, low grade or high grade
 - Lobular carcinoma
 - Mucinous carcinoma
 - Lymphoma
 - Sarcoma
 - Suppurative inflammation (Mastitis, abscess)
 - Granulomatous mastitis
 - Fat necrosis

การรายงานผล

• **ความสำคัญ** เป็นส่วนที่สาม ใช้สำหรับสื่อสารถึงผลการวินิจฉัยซึ่งมีความหมายรวมถึงความมั่นใจใน ผลอยู่ด้วยเพื่อแพทย์ที่รับผลจะใช้ในการตัดสินใจในการดูแลรักษาต่อไป ระบบของการรายงานผลมีแบบใช้ตัวเลขเป็นรหัสและระบบของการรายงานผลที่ใช้วลีหรือข้อความ สำหรับประเทศไทย นิยมใช้ตามระบบหลัง ระบบการรายงานที่นำเสนอ เป็นระบบการรายงานที่ผสมการแปลผลตามลักษณะสเมียร์และตามการจำแนกโรคของเต้านมโดยพยาธิแพทย์

- รายละเอียด

ระบบของการรายงานผล

- Cyst with or without apocrine cells
- Scant cells, Benign change
- Inflammation
- Fibroadenomatoid feature
- Fibroadenoma
- Benign Phyllodes or cellular fibroadenoma
- Large fragment/Epithelial hyperplasia
- Atypical or suspicious cells
- Mammary carcinoma, grade specified
- Mucinous carcinoma
- Carcinoma, subtype suggested
- Lymphoma
- Spindle cell tumor/ Melanoma

ระบบการตรวจสอบคุณภาพ

- **ความสำคัญ** การตรวจสอบคุณภาพเป็นส่วนสำคัญในการปฏิบัติเพื่อระวังข้อผิดพลาดและช่วยพัฒนาประสิทธิภาพของการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาให้ได้ผลที่เหมาะสม ถูกต้อง และน่าเชื่อถือ

- รายละเอียด

การตรวจสอบคุณภาพประกอบด้วย

1. ระวัง artifact

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง forcefully smeared discohesion และ degenerating apocrine cells in cyst

2. คู่มือการขยายตัวอย่างเหมาะสม

ในการปฏิบัติงาน ควรมีลำดับการทำงานดังนี้

- คู่มือการขยายตัวอย่างเหมาะสมเพื่อแยก large volume, high cellularity smear ออกจาก small volume, high cellularity และแยก cyst ออกจาก non-cyst เป็นต้น
- คู่มือการขยายตัวอย่างเหมาะสมเพื่อแยกเซลล์เดี่ยว เซลล์กลุ่ม และพื้นหลัง และประเมินเชิงปริมาณ
- คู่มือการขยายตัวอย่างเหมาะสมเพื่อตรวจรายละเอียดเซลล์เดี่ยว เซลล์กลุ่ม และพื้นหลัง
- คู่มือการขยายตัวอย่างเหมาะสมเพื่อเชื่อมโยงก่อนวินิจฉัย

3. ตรวจสอบการอ่านกับทางคลินิกและรังสีวิทยา

ควรมีการประชุมร่วมทางคลินิก รังสีวิทยา และพยาธิวิทยาเป็นประจำเพื่อเชื่อมโยงเซลล์วิทยากับลักษณะทางคลินิกกับรังสีวิทยาถ้ามีความขัดแย้ง ควรพิจารณาทำการตัดชิ้นเนื้อหรือตรวจเพิ่มเติมการตรวจสอบอยู่เสมอทำให้เกิดความมั่นใจและลดข้อผิดพลาด

การอ่านมะเร็งที่เป็นเซลล์ขนาดเล็ก และเซลล์ที่มี differentiation ดี ต้องอาศัยประสบการณ์และความชำนาญของพยาธิแพทย์

References

1. The uniform approach to breast fine needle aspiration biopsy. A synopsis. Developed and approved at an NCI-sponsored conference, Bethesda, MD, Sept. 9-10, 1996. Acta Cytol 1996; 40:1120-1126.
2. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening NHSBSP publication No.50; June 2001.
3. European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3rd ed. 2001, p1145-1147.
4. Maygarden SJ, Novotny DB, Johnson DE, Frable WJ. Subclassification of benign breast disease by fine needle aspiration cytology. Acta Cyto 1994;38:115-129.



แนวทางการตัดชิ้นเนื้อ wide excision

บทนำ

การตรวจชิ้นเนื้อ wide excision และ needle-guided excision เป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญมาก ศัลยแพทย์และรังสีแพทย์ที่เกี่ยวข้องต้องให้รายละเอียดที่ครบถ้วนเพื่อให้พยาธิแพทย์สามารถเข้าใจการวางทิศทางและตำแหน่งที่ชิ้นเนื้อถูกนำออกมาได้ถูกต้อง การผูกค้ายและภาพเอกซเรย์ชิ้นเนื้อ (ถ้ามี) จะช่วยในการใช้อ้างอิงตำแหน่งและด้านต่างๆ ขณะทำการตรวจชิ้นเนื้อ การถ่ายภาพชิ้นเนื้อถ้าสามารถทำได้จะมีประโยชน์มากสำหรับการตรวจสอบภายหลัง

ขั้นตอนการตรวจ

1. ศึกษารายละเอียดและการวางทิศทางของชิ้นเนื้อ
2. วัดขนาดของชิ้นเนื้อทั้งตามแนวกว้าง (medio-lateral), แนวสูง (cranio-caudal), และแนวลึก (antero-posterior) บันทึกเป็นหน่วยเซนติเมตร
3. วางแผนทิศทางที่จะทำการตัด serial section โดยพิจารณาจากภาพเอกซเรย์และหรือลักษณะรอยโรคประกอบ
4. ทาสี (ink) เพื่อระบุขอบของด้านต่างๆ ของชิ้นเนื้อ
5. ตัดในทิศทางที่วางแผนไว้เป็นแว่นๆจนหมด ให้แต่ละชิ้นหรือแว่น (slice or section) มีความหนาประมาณ 0.5 เซนติเมตร
6. ตรวจสอบรอยโรค บรรยายรูปลักษณะและวัดขนาด บันทึกภาพ (ถ้าทำได้)
7. กรณีเห็นรอยโรคชัดเจน ให้วัดระยะห่างของขอบรอยโรคและขอบชิ้นเนื้อ 4 ด้าน สำหรับชิ้นที่อยู่ปลายทั้งสองด้าน ให้ตัดในแนวตั้งฉากอีกครั้ง เพื่อวัดระยะห่างของขอบรอยโรคและขอบชิ้นเนื้อในอีก 2 ด้านที่เหลือ (การวัดขนาดให้ใช้หน่วยเป็นเซนติเมตรทั้งหมดเพื่อไม่สับสน)
8. กรณีที่รอยโรคหรือขอบรอยโรคไม่ชัด ให้ตรวจสอบรอยโรคและการวัดระยะห่างโดยการดูทางกล้องจุลทรรศน์

การตัดเนื้อลงตลับ

1. ตัดเนื้อรอยโรคทั้งหมด (กรณีไม่เกิน 2 เซนติเมตร) และเนื้อที่เป็น fibrous breast tissue ลงตลับ
2. กรณีไม่เห็นรอยโรคชัดเจน ให้ตัดเนื้อที่เป็น fibrous breast tissue ทั้งหมดลงตลับ
3. ตัด margin ทั้ง 6 ด้านในแนว perpendicular ลงตลับ (เลือกบริเวณที่ชิดมากที่สุดในแต่ละ margin จำนวน 1-2 ชิ้น)
4. ต้องระบุตำแหน่งต่างๆ ของเนื้อในทุกตลับให้ชัดเจน



แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดทั้งเต้านม (Practical Pathological Guideline for Whole Breast Specimen)

A. Macroscopic examination:

1. Identify and orient the specimen
2. Measure and record
 - Either the whole breast with axillary content, together; or whole breast and axillary content, separately (measure three dimensions)
 - Skin ellipse (measure two substantial dimensions)
3. Describe the covering skin and nipple (if applicable)
 - Describe and locate position of visible/palpable mass (es) and other abnormalities such as scar, ulcer or surgical wound
 - Describe the nipple and state the abnormality
4. Ink the deep margin and other margin(s) related to tumor
5. Cut whole breast specimen and record
 - Serially section along sagittal axis at approximately 1 cm intervals (maintaining the orientation)
 - Locate and record location of lesion(s) eg. mass, cavity, cyst, calcification, etc. For location, use quadrant if applicable
 - Measure distance of mass(es)/hemorrhagic or biopsy cavity from deep and other related margins
 - Record size of the lesion(s) (three dimensions if applicable)
 - Size of hemorrhagic or biopsy cavity
 - Size of mass(es)
 - Size of residual tumor(s)
 - Describe tumor mass(es)
 - Color
 - Consistency (eg. soft, hard, firm, rubbery, gritty sensation, etc.)
 - Border
 - Hemorrhage/Necrosis (if applicable)
 - In case of multifocality/multicentricity, describe all other mass(es) as aforementioned and state the distance(s) from the main mass
 - Describe the remaining breast tissue and state the abnormality (if applicable).

Note : For definition of multifocality or multicentricity (see appendix -1)

B. Sections submitted

- Tumor mass(es) /Residual tumor mass(es)
 - Representative sections from tumor and adjacent normal breast tissue are submitted. Additional sections for ancillary study are suggested.
- Previous biopsy cavity (if present)
 - Representative sections around the biopsy cavity are submitted. More sampling is indicated in case of DCIS alone (to exclude areas of invasion).
- Deep margin and other margin(s) related to tumor
 - At least one perpendicular section of the nearest deep margin and other margin(s) related to tumor is submitted.
- Skin
 - In case of suspected epidermal involvement or inflammatory breast carcinoma, representative sections from related skin are submitted.
- Nipple
 - At least one section is submitted. (Cutting detail, see appendix-2)

Note: Four quadrant samplings may be helpful to detect microscopic multifocal or multicentric tumor(s).

C. Microscopic examination/Diagnosis

1. Tumor mass (es)/Residual tumor(s):

- Histologic subtype: According to WHO classification or other internationally accepted classification
- Grade:
- Invasive ductal carcinoma: Employ international accepted grading system (Prefer the Modified Bloom-Richardson grade). If other grading system is used, specify the system used. (see appendix-3 for Modified Bloom-Richardson grading system)
- Ductal carcinoma in situ: Employ the international grading system, specify the system used.
- Estimated size: Macroscopic or microscopic measurement (see appendix-4)

2. Lymphatic/vessel invasion: Blood/lymphatic vessel around tumor needs evaluation for metastasis and reported if positive (see appendix-5)

3. Margin: Status of deep margin and other margin(s) related to tumor (assess the distance from tumor to the nearest resected margin, if applicable)

4. Nipple and related skin: Status of nipple, epidermis and positive dermal blood/lymphatic vessel invasion.

Note: 1. Histologic subtype and grading can be omitted if amount of tumor is insufficient for evaluation.

2. There is no international recommendation for grading system of special subtype (eg. lobular carcinoma, medullary carcinoma, mucinous carcinoma, papillary carcinoma, etc.)

3. Tumor size around or less than 2.0 cm needed special attention. (see appendix-4)

4. In case of multifocal/multicentric tumors, all foci needed evaluation and reported.

5. Breast lesion(s) other than carcinoma should be reported.

Appendix

1. Definition of multifocal and multicentric tumor
2. Nipple cutting
3. Modified Scarff-Bloom-Richardson Grading
4. Macroscopic and microscopic measurement of mass (es)
5. Rosen criteria of lymphatic/vessel invasion

Appendix 1. Definition of multifocal and multicentric tumor

Multifocality: presence of more than a single focus of intraductal carcinoma, lobular neoplasia, or invasive carcinoma within a slide or a biopsy specimen not larger than 5 cm in its maximum dimension

Multicentricity: presence of independent foci of lesion (lobular neoplasia, in situ, or invasive carcinoma) at 5 cm or more distant from one another

Appendix 2. Nipple cutting

Either approach of the following is accepted.

- Perpendicular bisection/serial section
- En face section plus perpendicular section

Appendix 3. Modified Scarff Bloom-Richardson Grading of breast carcinoma

- Tubule formation (Clear lumina must be present)

Majority of tumor (>75%)	1 point
Moderate degree (10-75%)	2 points
Little or none (<10%)	3 points

- Nuclear pleomorphism
 - Uniform or regular, small nuclei and minimal variation 1 point
 - Moderate degree of variation in nuclear size and shape, and occasional nucleoli 2 points
 - Marked variation in nuclear size and bizarre nuclei, often one or more prominent nucleoli 3 points
- Mitotic count: - Count at periphery or the most mitotically active part of the tumor, at least 10 HPF
 - 0-5/10 HPF 1 point
 - 6-10/10 HPF 2 points
 - >10/10 HPF 3 points

Note: Based on a microscopic field with a diameter of 0.44 mm and an area of 0.152 mm²
(Nikon Labophot microscope with a x40 objective lens)

Tumor grade (Tubule formation + nuclear pleomorphism + mitotic count)

3 to 5 points = Grade I, well differentiated

6 to 7 points = Grade II, moderately differentiated

8 to 9 points = Grade III, poorly differentiated

Appendix 4. Macroscopic and microscopic measurement of the mass

In case of tumor size around 2.0 cm, more accurate microscopic measurement is preferred.

Rationale :

- TNM clinical classification

T- Primary tumor

T1 = Tumor 2 cm or less in greatest dimension

T1mic = Microinvasion 0.1 cm or less in greatest dimension

T1a = More than 0.1 cm but not more than 0.5 cm in greatest dimension

T1b = More than 0.5 cm but not more than 1.0 cm in greatest dimension

T1c = More than 1.0 cm but not more than 2.0 cm in greatest dimension

T2 = Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension

T3 = Tumor more than 5 cm in greatest dimension

T4 = Tumor of any size with direct extension to chest wall or skin

- pTNM pathological classification

pT- Primary tumor

The pathologic classification requires the examination of the primary carcinoma with no gross tumor at the margins of resection. A case can be classified pT if there is only microscopic tumor in a margin.

The pT categories correspond to the T categories.

Note: When classifying pT, the tumor size is a measurement of the invasive component.

If there is a large in situ component (eg.4 cm.) and a small invasive component (eg.0.5 cm.), the tumor is coded pT1a.

Appendix 5. Rosen criteria of lymphovascular invasion

- Lymphovascular invasion (LVI) must be diagnosed outside the border of the invasive carcinoma. The most common area for LVI to occur is within 0.1 cm from the edge of the carcinoma.
- The tumor emboli usually do not conform exactly to the contours of the space in which they are found. In contrast, invasive carcinoma with retraction artifacts mimicking LVI has exactly the same shape.
- Endothelial cell nuclei should be seen in the cells lining the space.
- Lymphatics are often found adjacent to blood vessels and often partially encircle a blood vessel.

References

1. Tavassoli F. General Consideration. In: Pathology of the breast. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 27-74.
2. Lester SC. Breast. In: Lester SC. Manual of Surgical Pathology. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 2001: 129-146.



แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (Practical Pathological Guideline for axillary dissection)

I. Axillary lymph nodes dissection

A. Macroscopic examination:

1. Measure three dimensions of the axillary content
2. Dissect all lymph nodes
 - a. Record the total number of possible lymph nodes
 - b. Record the size of the largest single lymph node
 - c. If present, record the number and size of matted lymph nodes

B. Sections submitted

1. One representative section from each possible lymph node is submitted.
2. For matted lymph nodes, one representative section from each node is submitted.

Note: For optimal quality of sections, each block should contain no more than 4 presumed lymph nodes.

C. Microscopic examination/Diagnosis

1. Specify the number of positive lymph nodes and total microscopically verified lymph nodes.
2. Specify extracapsular invasion, if present.

II. Sentinel lymph nodes

A. Macroscopic examination:

Dissect all lymph nodes

- a. Record the total number and size of well-defined lymph nodes
- b. Slice each lymph node with 0.2 cm intervals

B. Sections submitted

1. Upon frozen sections, the parallel side of every slice of every lymph node is examined.
2. All slices of each lymph node are submitted.
3. If positive grossly, only one section from positive lesion could be submitted.

C. Microscopic examination/Diagnosis

1. Specify the number of positive lymph nodes and total microscopically verified lymph nodes.

2. Specify size of the largest metastatic deposit (macrometastases are defined as being > 0.2 cm in size, micrometastases are 0.02-0.2 cm and isolated tumor cells are less than 0.02 cm).

References

1. Tavassoli F. General Consideration. In: Pathology of the breast. 2nded. New York: McGraw-Hill, 1999: 27-74.
2. Lester SC. Breast. In. Lester SC. Manual of Surgical Pathology. 1sted. New York: Churchill Livingstone, 2001: 129-146.



หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล ER และ PgR ของมะเร็งเต้านม

บทนำ

การตรวจ ER (Estrogen receptor) และ PgR (Progesterone receptor) โดยเทคนิค immunohistochemistry (IHC) เป็นการตรวจที่จำเป็นสำหรับการวางแผนการดูแลรักษาและการเลือกยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ประชุมของสมาคมมะเร็งวิทยาแห่งชาติดิอ็อกซิดามีข้อสรุปในปี ค.ศ. 2000 ว่า การตรวจ ER และ PgR จำเป็นสำหรับมะเร็งเต้านมและแนะนำให้ทำการตรวจในมะเร็งเต้านมที่วินิจฉัยใหม่ทุกราย⁽¹⁾ ทางสถิติพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีผลการตรวจเป็น ER+ และ PgR+ ร้อยละ 75-80 และ 60-70 ตามลำดับ⁽²⁻³⁾ การตรวจ immunohistochemistry เป็นวิธีตรวจหาโปรตีนที่จำเพาะโดยหลักการของการจับตัวกันอย่างจำเพาะของ antigen-antibody ในเซลล์ และใช้การติดสีเพื่อให้ตรวจสอบได้ ความถูกต้องนอกจากขึ้นกับคุณภาพของ antibody คุณภาพของการเตรียมเนื้อเยื่อและขั้นตอนการย้อมแล้ว ยังขึ้นกับการอ่านและแปลผลด้วย⁽⁴⁾ เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการอ่านผลให้ตรงกัน จึงมีความจำเป็นต้องมีหลักเกณฑ์ในการอ่านและแปลผลนี้ขึ้น

อนึ่ง นอกจากการตรวจ ER และ PgR ในชิ้นเนื้อ ยังมีการใช้วิธีตรวจนี้กับตัวอย่างทางเซลล์วิทยา และเรียกเทคนิคนี้ว่า immunocytochemistry ผลของการตรวจในตัวอย่างเซลล์วิทยาและในชิ้นเนื้อน่าจะคล้ายคลึงกัน หากได้ตรวจเซลล์จำนวนมาก พอในตัวอย่างทางเซลล์วิทยาให้ได้เหมือนกับในชิ้นเนื้อ ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์สากลว่าต้องมีเซลล์มะเร็งให้ตรวจจำนวนเท่าไรจึงจะมากพอ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากในกระบวนการอ่านผลมีการนับเซลล์อย่างน้อย 100 ตัวเพื่อการตรวจสอบว่ามีการติดสีหรือไม่ติดสี ดังนั้น คณะผู้เชี่ยวชาญจึงเห็นว่าอย่างน้อยควรมีเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะเหมาะสมไม่น้อยกว่า 100 ตัวในตัวอย่างทั้งทางเซลล์วิทยาและชิ้นเนื้อที่ได้จาก core needle biopsy จึงจะถือว่าเพียงพอ

ปัจจัยที่มีผลต่อการอ่านผลให้ตรงกัน

1. Preparation and staining protocol

การทำให้เนื้อคงสภาพ (fixation) มีความสำคัญมากในการรักษาโปรตีนของเซลล์ไว้ควรแช่ชิ้นเนื้อใน 10% neutral buffered formalin ไม่น้อยกว่า 6 ชั่วโมงแต่ไม่ควรเกิน 48 ชั่วโมง เนื้อเยื่อชิ้นใหญ่เช่นเต้านมทั้งอันควรแบ่งครึ่งก่อนแช่เพื่อให้การซึมซาบของฟอร์มาลินได้ทั่วถึงชิ้นเนื้อทั้งอันโดยเร็ว ปริมาตรที่เหมาะสมของน้ำยาฟอร์มาลินต่อชิ้นเนื้อคือไม่น้อยกว่า 10:1

สำหรับตัวอย่างเซลล์วิทยานั้น ให้คงสภาพเซลล์ด้วย 95% ethanol และย้อมสี Papanicolaou เพื่อดูว่ามีเซลล์มะเร็งจำนวนมากพอหรือไม่ ถ้ามีจำนวนมากเพียงพอ จึงค่อยส่งย้อมหา ER และ PgR ต่อไป

2. Artifacts

Artifacts เกิดได้ในทุกขั้นตอนตั้งแต่การผ่าตัดที่ใช้ความร้อนจนทำให้เนื้อไหม้ การคงสภาพที่ไม่สมบูรณ์ การเตรียมบล็อกและการตัดเนื้อเยื่อเป็นแผ่นบาง ตลอดจนถึงการย้อม ปัญหาของ artifacts คือทำให้การติดสีผิดเพี้ยนไป

การป้องกันการอ่านไม่ตรงกัน จึงแนะนำเรื่องการอ่านผลในบริเวณที่เนื้อเยื่อและเซลล์ไม่อยู่ในสภาพที่ดี อันเป็นผลจาก artifacts

3. Heterogeneity

เซลล์มะเร็งเต้านมอาจมีลักษณะแตกต่างกันในบริเวณต่างๆ ของก้อนได้ ทำให้บางครั้งมีการติดสีที่ไม่เป็นเอกภาพ แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อสรุปว่าเกิดจาก clone ที่แตกต่างกัน ดังนั้น การอ่านผลจึงแนะนำให้อ่านเป็นร้อยละของเซลล์มะเร็งที่ติดสี

อนึ่ง การย้อมติดสีที่ไม่สม่ำเสมอ อาจเกิดได้จากน้ำยาท้อมไม่เต็มหน้าสเมียร์ ข้อสังเกตคือการติดสีจะติดทางด้านใดด้านหนึ่งของสเมียร์ ถ้าสงสัย ควรส่งย้อมใหม่

4. Invasive and intraductal part

การตรวจต้องแยกการอ่านเซลล์มะเร็งที่เป็น invasive carcinoma จากเซลล์ที่อยู่ใน intraduct carcinoma component ดังนั้น เพื่อให้การอ่านผลที่ถูกต้อง จึงแนะนำให้เลือกอ่านและแปลผลบริเวณที่ชัดเจนว่าเป็น invasive carcinoma

5. เกณฑ์ที่ใช้และ cut-off

เกณฑ์ทั่วไปคือ ให้ประเมินเซลล์มะเร็งที่เป็น invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏใน section โดยเทียบการประเมินในบริเวณที่การรักษารูปลักษณะของเซลล์ไม่ดี สำหรับการแปลผลและการรายงานผลให้ใช้เกณฑ์ดังข้างล่างนี้

• การแปลผล ER และ PgR⁽⁵⁾

ผลบวกคือมีเซลล์มะเร็งในส่วน of invasive carcinoma ที่ติดสีที่ nucleus การแปลผลใช้เกณฑ์ดังนี้

ผลบวก (Positive test) = มีตั้งแต่ 10% ของเซลล์มะเร็งขึ้นไปที่ทำให้ผลบวก

ผลบวกน้อย (Low positive test) = มีน้อยกว่า 10% ของเซลล์มะเร็งที่ทำให้ผลบวก

ผลลบ (Negative test) = ไม่มีเซลล์มะเร็งที่ทำให้ผลบวก

หมายเหตุ การย้อมสีที่เหมาะสม เซลล์ปกติของเต้านมต้องมีการติดสีที่ nucleus บ้าง

• การรายงานผล ER และ PgR

ให้รายงานผลว่า positive หรือ negative พร้อมระบุค่าประเมินร้อยละของเซลล์มะเร็งที่ทำให้ผลบวก

References

1. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol 2007; 25:1-26.
2. Allred DC, Brown P, Medina D. The origins of estrogen receptor alpha-positive and estrogen receptor alpha-negative human breast cancer. Breast Cancer Res 2004; 6: 240-245.
3. Dabbs DJ. Breast Pathology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

4. Sampatanukul P, Chaiwun B, Wongwaisayawan S, Suwanagool P, Vinyuvat S, Karalak A, Praditphol N, Paueksakon P, Ruangvejvorachai P, Field AS, Wannakrairot P. A two-phase study model for the standardization of HER2 immunohistochemical assay on invasive ductal carcinoma of the breast. J Med Assoc Thai 2005; 88:1680-1688.
5. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol.2010; doi: 10.1200/JCO.2009.25.6529.



หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล HER2 ของมะเร็งเต้านม

1. การตรวจ HER2 ด้วยวิธี immunohistochemistry

การตรวจ HER 2 receptor ด้วยวิธี immunohistochemistry มีข้อแนะนำและข้อควรระวังเช่นเดียวกับการตรวจ immunohistochemistry ของ ER และ PgR การย้อมอาจใช้วิธี Standardized Automated Immunostainer หรือใช้ water-bath ซึ่งควบคุมอุณหภูมิตาม protocol สำหรับการย้อม immunohistochemistry ของ HER2 receptor สำหรับการย้อม immunocytochemistry บนสเมียร์นั้น สามารถย้อมได้เช่นเดียวกับชิ้นเนื้อแต่ปริมาณเซลล์มะเร็งควรต้องมีมากพอ

การรายงานผล HER2 receptor ด้วยวิธี immunohistochemistry

ผลบวก (Positive HER2 status) = คะแนน 3+

ผลกำกวม (Equivocal HER2 status) = คะแนน 2+

ผลลบ (Negative HER2 status) = คะแนน 1+ หรือ 0

โดยใช้ระบบการให้คะแนน ดังนี้

คะแนน 0 = ไม่มีการติดสี cytoplasmic membrane หรือการติดสีมีน้อยกว่า 10% ของเซลล์ที่เป็น invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏใน section

คะแนน 1+ = ติดสี membrane แต่ไม่ครบวงของเซลล์ (>10%ของเซลล์ที่เป็น invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏใน section)

คะแนน 2+ = ติดสี membrane ครบวงของเซลล์ แต่ไม่เข้ม (>10%ของเซลล์ที่เป็น invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏใน section) หรือติดสี membrane ครบวงเซลล์และเข้ม $\leq 30\%$

คะแนน 3+ = ติดสี membrane ครบวงของเซลล์ และเข้ม (>30%ของเซลล์ที่เป็น invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏใน section)

(Positive HER2 result requires homogeneous, dark circumferential (chicken wire) pattern in >30% of invasive carcinoma)⁽¹⁾

ในกรณีการติดสีไม่สม่ำเสมอ ให้ใช้คะแนนที่ได้สูงสุดตามเกณฑ์ข้างต้น

หมายเหตุ การย้อมสีที่เหมาะสมเซลล์ปกติของเต้านมไม่ควรมีการติดสี membrane ที่ครบวง หากปรากฏว่าเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติมีการติดสี membrane ที่ครบวง ควรแปลผลเป็น equivocal เพื่อจะได้มีการย้อมใหม่หรือตรวจด้วยวิธีการตรวจระดับยีน โดย FISH (Fluorescent *in situ* hybridization) หรือ CISH (Chromogenic *in situ* hybridization) หรือ DISH (Dual-color silver-enhanced *in situ* hybridization)

การรายงานผล HER2

ให้รายงานผลว่า "positive", "equivocal" หรือ "negative" HER2 status

2. การตรวจ HER2 ด้วยวิธี *in situ* hybridization

ยีน HER2 เป็น oncogene ที่อยู่บนโครโมโซมแท่งที่ 17 เทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ประเมินระดับการเพิ่มปริมาณของยีน HER2 (HER2 amplification level) ในการคัดกรองระดับของโปรตีน HER2 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใช้เทคนิค IHC ซึ่งเป็นการย้อมโปรตีน HER2 ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ในกรณีที่ผลของการตรวจ HER2 โดยเทคนิค IHC ให้ผลเป็น IHC 2+ ซึ่งเป็นผลที่กำกวมระหว่างผลบวกและผลลบ ทำให้แพทย์ไม่สามารถแปลผลได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีวิธีการทดสอบโดยใช้เทคนิค *in situ* hybridization (ISH) เพิ่มเติมเพื่อยืนยันผล เช่น FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) หรือ CISH (Chromogenic *in situ* hybridization) หรือ DISH (Dual-color silver-enhanced *in situ* hybridization) โดยเทคนิค ISH เป็นการศึกษาวิเคราะห์หาปริมาณของยีนในลักษณะของอัตราส่วนระหว่างยีนเป้าหมาย (ยีน HER2) และจำนวนของ centromere ของโครโมโซมแท่งที่ 17 โดยประเมินคุณภาพของของสัญญาณสี และนับจำนวนสัญญาณสีของยีน HER2 ต่อจำนวนสัญญาณสีของจำนวน centromere ของโครโมโซมแท่งที่ 17

การแปลผล HER2 โดยเทคนิค FISH (HER2 FISH)^(2,3)

วิธีการแปลผลใช้หลักการหาอัตราส่วนระหว่างยีน HER2 และจำนวน centromere ของโครโมโซมแท่งที่ 17 ในหนึ่งเซลล์ โดยดูจาก ยีน HER2 ซึ่งให้สัญญาณแสงสีแดงและ centromere ของโครโมโซมแท่งที่ 17 ให้สัญญาณแสงสีเขียว จำนวน 20 เซลล์ มีเกณฑ์การแปลผลดังนี้

ผลบวก (Positive HER2 status)	หมายถึง	มีอัตราส่วนมากกว่า 2.2 (> 2.2)
ผลกำกวม (Equivocal HER2 status)	หมายถึง	มีอัตราส่วนอยู่ระหว่างหรือเท่ากับ 1.8 ถึง 2.2 ($1.8 \leq \text{อัตราส่วน} \leq 2.2$)
ผลลบ (Negative HER2 status)	หมายถึง	มีอัตราส่วนน้อยกว่า 1.8 (< 1.8)
ผลลบ (Polysomy 17)	หมายถึง	มีจำนวนเฉลี่ยของโครโมโซมแท่ง 17 เท่ากับหรือระหว่าง 4-6 signals/cell

การอ่านผล FISH

ในกรณีผลการตรวจวิเคราะห์เป็นผลกำกวม (Equivocal HER2 status) ที่มีค่าระหว่าง $1.8 \leq$ อัตราส่วน ≤ 2.2 ให้ผู้วิเคราะห์อ่านเพิ่มอีก 20 เซลล์ และรายงานผลจากการนับ 40 เซลล์

ในกรณีที่ผลยังเป็น Equivocal อยู่ให้นับใหม่ทั้งหมดอีกครั้งอย่างน้อย 20 เซลล์ และรายงานผลจากการนับครั้งใหม่นี้

• การแปลผล HER2 โดยเทคนิค CISH (HER2 CISH)^(4,5)

วิธีการแปลผลใช้หลักการนับจำนวน dot (signal) ของ HER2 ซึ่งติดสีน้ำตาล (ขึ้นกับ chromogen ที่ใช้) ใน nucleus ของ tumor cell (invasive part) ไม่น้อยกว่า 50% ของ cancer cell แล้วรายงานผลดังนี้ : Positive/Negative HER2 status, using HER2 CISH method

ผลบวก (Positive HER2 status) เมื่อนับจำนวน dot ได้ค่า > 5 dots / nucleus ซึ่งแบ่งเป็น

- Low amplification: เมื่อนับจำนวน dot ได้ค่าระหว่าง 6-10 dots ต่อ nucleus หรือพบ small clusters หรือเป็น mixture of multiple dots และ small clusters of the HER2 gene present per nucleus in $> 50\%$ of cancer cell
- High amplification: เมื่อนับจำนวน dot ได้มากกว่า 10 dots (> 10) ต่อ nucleus หรือพบ large clusters หรือเป็น mixture of multiple dots และ large clusters of the HER2 gene present per nucleus in $> 50\%$ of cancer cell

ผลลบ (Negative HER2 status) เมื่อนับจำนวน dot ได้ตั้งแต่ 5 ลงมา (≤ 5)

Diploid: เมื่อนับจำนวน dot ได้ 1-2 dots of the HER2 gene ต่อ nucleus in $> 50\%$ of cancer cell

Polysomy: เมื่อนับจำนวน dots ได้ 3-5 dots of the HER2 gene ต่อ nucleus in $> 50\%$ of cancer cell

การนับ signal - a single dot (signal) มีลักษณะเป็นจุดกลมขอบเรียบพบได้ใน nucleus ของ normal cell ใน slide เดียวกัน (use as reference)

- a small cluster มีลักษณะเป็นกลุ่มของ dot ที่ขอบไม่เรียบ ขนาด 3-5 เท่าของ single dot
- a large cluster มีลักษณะเป็นกลุ่มของ dot ที่ขอบไม่เรียบ ขนาดใหญ่กว่า 5 เท่าของ single dot

- การแปลผล HER2 โดยเทคนิค Dual-color silver-enhanced *in situ* hybridization (HER2 DISH)^(3, 6, 7)

วิธีการแปลผลใช้วิธีการนับจำนวน dot (signal) ของ HER2 ซึ่งติดสีดำของ silver และ Chromosome 17 (Chr 17) ซึ่งติดสีแดงใน nucleus ของ tumor cell ในบริเวณ invasive breast cancer ที่แตกต่างกัน 2 ตำแหน่ง นับแต่ละ 20 nuclei และคำนวณหาอัตราส่วนระหว่าง total number of HER2 signals in 40 nuclei ต่อ total number of Chr17 signals in 40 nuclei, (HER2/Chr17 ratio) แล้วรายงานผลดังนี้

ผลบวก: Amplification of HER2 gene using HER2 DISH method.
(HER2/Chr 17 ratio is ≥ 2)

ผลลบ: No amplification of HER2 gene using HER2 DISH method.
(HER2/Chr17 ratio is ≤ 2)

การนับ signal

- มีทั้ง single dot (copy, or signal), multiple dots, small cluster และ large cluster
- ขนาดของแต่ละ dot อาจ vary ได้ในแต่ละ case ให้ใช้ขนาดของ dot ใน HER2 หรือ Chr 17 ใน nucleus ที่เป็น non-neoplastic cells เช่น stromal fibroblasts, endothelial cells, lymphocytes และ benign breast epithelial cells เป็น internal

positive control ของ slide นั้นๆ (ใช้เป็น reference) ในกลุ่มนี้จะพบ normal HER2 or Chr17 signals ที่มี 1-2 copies ต่อ nucleus

- a small cluster มีขนาดเท่ากับ 6 dots
- a large cluster มีขนาดเท่ากับ 12 dots

References

1. Sampatanukul P, Chaiwun B, Wongwaisayawan S, Suwanagool P, Vinyuvat S, Karalak A, Praditphol N, Paueksakon P, Ruangvejvorachai P, Field AS, Wannakrairot P. A two-phase study model for the standardization of HER2 immunohistochemical assay on invasive ductal carcinoma of the breast. J Med Assoc Thai 2005; 88:1680-1688.
2. Wang S, Saboorian M, Frenkel EP, Haley BB, Siddiqui MT, Gakaslan S, et al. Aneusomy 17 in breast cancer: its role in HER-2/neu protein expression and implication for clinical assessment of HER-2/neu status. Mod Pathol 2002; 15:137-145.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz, 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; 25:118-145.
4. Tanner M, Gancberg D, Leo AD, Larsimont D, Rouas G, Piccart MJ, et al. Chromogenic in situ hybridization (CISH): a practical alternative for FISH to detect HER-2/NEU oncogene amplification in archival breast cancer samples. Am J Pathol 2000; 157:1467-72.
5. Di Palma S, Collins N, Bilous M, Sapino A, Mottolise M, Kapranos N, et al. A quality assurance exercise to evaluate the accuracy and reproducibility of chromogenic in situ hybridization for HER2 analysis in breast cancer. J Clin Pathol 2008; 61:757-60.
6. Dietel M, Ellis IO, H?fler H, Kreipe H, Moch H, Dankof A, et al. Comparison of automated silver enhanced in situ hybridization (SISH) and fluorescence ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists. Virchows Arch 2007; 451:19-25.
7. Kang J, Kwon GY, Lee YH, Gong G. Comparison of silver-enhanced in situ hybridization and fluorescence in situ hybridization for HER2 gene status in breast carcinomas. J Breast Cancer 2009; 12:235-40.



หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล Ki-67 ของมะเร็งเต้านม

บทนำ

ในการวางแผนรักษามะเร็งเต้านม นอกจากการตรวจหา ER, PgR และ HER2 เพื่อใช้เป็นแนวทางในการเลือกวิธีการรักษาแล้ว ยังมีการศึกษา biomarker อื่นๆที่เหมาะสมเพิ่มเติม เช่น Ki-67, p53, cyclin D, Ca 15-3, p21, p27 เป็นต้น แต่ biomarker ต่างๆเหล่านี้ยังไม่มีข้อสรุปว่าจำเป็นต้องตรวจในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกราย⁽¹⁾

อย่างไรก็ตามการตรวจหา Ki-67 ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการแบ่งตัวของเซลล์ สามารถช่วยวางแผนการรักษาได้ในหลายกรณี เช่น ใช้ช่วยแยก subtype ระหว่าง luminal A และ luminal B (HER2 negative)^(2,3) ใช้ช่วยในการตัดสินใจไม่ให้อาการรักษาดังวิธี cytotoxic neoadjuvant therapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งต่ำ หรือใช้เป็นตัวชี้วัดเพื่อยุติหรือเปลี่ยนแปลงการรักษาโดยวิธี systemic therapy เป็นต้น^(2,4)

นอกจากนี้ Ki-67 ยังมีความสัมพันธ์กับ disease-free survival มีรายงานการศึกษาหลายฉบับที่บ่งชี้ว่า Ki-67 เป็น independent prognostic factor แต่ไม่สามารถใช้ทำนายการตอบสนองต่อการรักษา^(4,5)

ทั้งนี้ ความแม่นยำของการตรวจ Ki-67 จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยความถูกต้องแม่นยำของค่า Ki-67 จะเกิดขึ้นได้ ต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่าง เหมือน ER และ PgR ตั้งแต่การคงสภาพชิ้นเนื้ออย่างดี การย้อม immunohistochemistry อย่างถูกต้อง รวมถึงการประเมินเซลล์มะเร็งและแปลผลถูกต้องตามเกณฑ์การประเมิน⁽⁴⁾

การแปลผล Ki-67

การแปลผลใช้เกณฑ์ดังนี้

ผลบวก (Positive test) คือเซลล์มะเร็งในส่วน of invasive carcinoma มีการติดสีที่ nucleus

ผลลบ (Negative test) คือ ไม่พบ nucleus ของเซลล์มะเร็งติดสี

หมายเหตุ

1. การย้อมสีที่เหมาะสมเซลล์ปกติเช่น เซลล์ที่มีการแบ่งตัวควรมีการติดสีที่ nucleus
2. ถ้าชิ้นเนื้อมีการติดสีที่สม่ำเสมอ แนะนำให้นับอย่างน้อย 3 บริเวณด้วย high power (x40 objective) เพื่อให้ได้เซลล์มะเร็งอย่างน้อย 500-1000 เซลล์⁽⁴⁾
3. ถ้าชิ้นเนื้อมีการติดสีไม่สม่ำเสมอ ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าจะนับจากบริเวณใด⁽⁴⁾

การรายงานผล Ki-67

ให้รายงานผลว่า positive หรือ negative พร้อมระบุค่าประเมินร้อยละของเซลล์มะเร็งที่ให้ผลบวก

References

1. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25(33):5287-5312.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS 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):1736-1747.

3. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101:736-750.
4. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. Assessment of Ki67 in breast cancer : recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst 2011;103(22):1656-1664.
5. Luporsi E, André F, Spyrtos F et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. Breast Cancer Res Treat DOI 10.1007/s10549-011-1837-z.



รายนามคณะผู้จัดทำ

หนังสือ แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเต้านม

1. คณะทำงาน
2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยศาสตร์ (Surgery)
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย (Radiologic Diagnosis)
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)
7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

คณะทำงาน

1. นายแพทย์วันชัย สัตยาวิวัฒน์พงศ์	รองอธิบดีกรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
2. นายแพทย์ธีรวุฒิ กูหะเปรมะ	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
3. นายแพทย์วีรวุฒิ อิมสำราญ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
4. นายแพทย์อนันต์ กรลักษณ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
5. นายกมะเร็งวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
6. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
7. นายกสมาคมโรคเต้านม	นายกสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
8. ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
9. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
10. ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
11. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน

12. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
16. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
17. ผู้อำนวยการโรงพยาบาล มหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรเวศน์	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรเวศน์	คณะทำงาน
18. แพทย์หญิงเสาวลักษณ์ ตันติเจริญสิน	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
19. นายแพทย์วิทยา ผดุงชัยโชติ	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
20. นายแพทย์ชนินทร์ อภิวัฒน์ชัย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
21. แพทย์หญิงวันเฉลิม นันทวิทิตพงศ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
22. นายแพทย์สมชาย ธนะสิทธิชัย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
23. นายแพทย์อาคม ชัยวิระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
24. นางสาวคนธ์ สุกรโยธิน	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	และเลขานุการ คณะทำงานและ ผู้ช่วยเลขานุการ
25. นางสาวพรนภา จันทรวีระกุล	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและ ผู้ช่วยเลขานุการ

คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)

1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงมาลัย มุตตารักษ์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิไลพร โพธิ์สุวรรณ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
3. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงบุษณี วิบุลผลประเสริฐ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงดุจณี บุญยืนเวทวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5. ศ.คลินิกเกียรติคุณนายแพทย์กรีฑา โพธิ์สุวรรณ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
6. ศาสตราจารย์นายแพทย์พิทยภูมิ ภักธรูพร	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
7. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชาญ หล่อวิทยา	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
9. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์เอกภพ สิริชัยนันท์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
10. แพทย์หญิงชีพรุสมณ สุทธิพิณทะวงศ์	ผู้ทรงคุณวุฒิ กรรมการแพทย์

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย (Radiologic Diagnosis)

- | | |
|--|------------------------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงลัดดาวัลย์ วัชรคุปต์ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจิราภรณ์ ศรีนครินทร์ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 3. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรพิมพ์ กอแพร่พงศ์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงชลทิพย์ วิรัตน์พันธ์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงไพลิน คงมีผล | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 6. พันเอกหญิงเตือนตา จันทร์ศรี | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า |

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยศาสตร์ (Surgery)

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1. พลตรีนายแพทย์สุรพงษ์ สุภาพรณ์ | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า |
| 2. พันเอกนายแพทย์วิชัย วาสนศิริ | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า |
| 3. ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พรชัย โอเจริญรัตน์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 4. ศาสตราจารย์นายแพทย์ศุภกร โรจนินทร | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ห้องสิน ตระกูลทิวากร | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 7. รองศาสตราจารย์นายแพทย์พูนศักดิ์ พุทธิวิบูลย์ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 8. พันเอก ดร.นายแพทย์สุขไชย สาทถาวร | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า |
| 9. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงเยาวนุช คงคำน | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 10. นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์ | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ |

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย | โรงพยาบาลวัฒโนสถ |
| 2. ศาสตราจารย์นายแพทย์ไพรัช เทพมงคล | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 3. นายแพทย์ยงยุทธ คงธนรัตน์ | โรงพยาบาลราชวิถี |
| 4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศรีชัย ครุสันธิ์ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 5. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอิมใจ ชิตาพนารักษ์ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันท์ สุนทรพงศ์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงชมพร สีตะธนี | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร ศรีมนินทร์นิมิต | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุศาสวาท เลหาวินิจ | โรงพยาบาลราชวิถี |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดิยา สิริสิงห | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 4. แพทย์หญิงจารุวรรณ เอกวัลลภ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงเอื้อมแข สุขประเสริฐ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 6. นายแพทย์หญิง สุวรรณศรี | โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ |

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

- | | |
|--|------------------------------------|
| 1. ศาสตราจารย์นายแพทย์พิเชฐ สัมปทานกุล | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 2. นายแพทย์อนันต์ กรดภิณ | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ |
| 3. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงศันสนีย์ วงศ์ไวยวรรณ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงภาวิณี สุวรรณกุล | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 5. ศาสตราจารย์นายแพทย์พงษ์ศักดิ์ วรรณไกรโรจน์ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 6. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงเบญจพร ไชยวรรณ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 7. แพทย์หญิงมาลี วรรณิสสร | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 8. นายแพทย์ทรงคุณ วิญญูวรรณ | สถาบันพยาธิวิทยา |
| 9. นายแพทย์นิพนธ์ ประดิษฐ์ผล | โรงพยาบาลราชวิถี |
| 10. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวรรณุช ธานีจ | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 11. รองศาสตราจารย์ ดร.บุษบา ฤกษ์อำนวยโชค | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 12. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิภาวี กิตติโกวิท | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 13. นายแพทย์นรเศรษฐ์ สมานไทย | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |

