

## “ฉบับร่าง”

### แนวทาง การตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม

โดย

- สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และศูนย์มะเร็งภูมิภาค  
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
- ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์มะเร็งแห่งประเทศไทย
- ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
- มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย
- ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

## แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

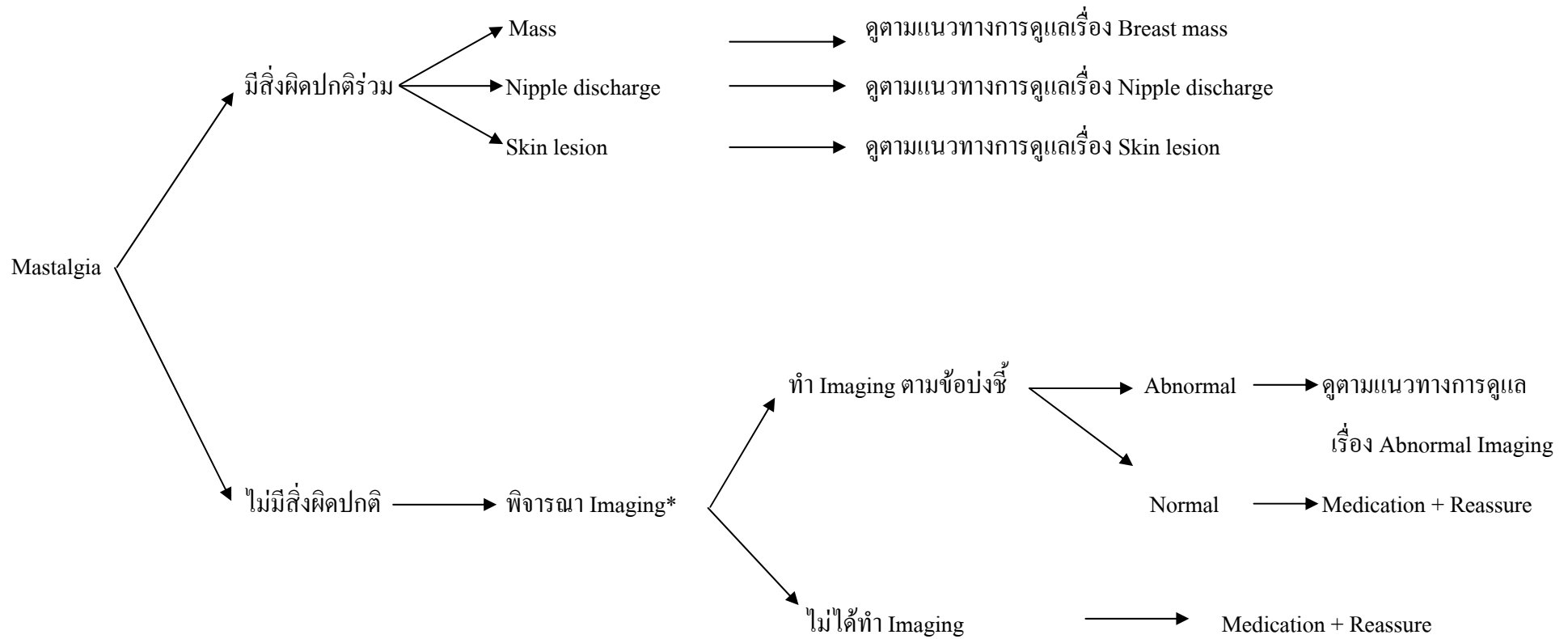
- ◆ อาการเจ็บบริเวณเต้านม (Mastalgia)
- ◆ สารคัดหลั่งออกจากหัวนม (Nipple discharge)
- ◆ Abnormal breast imaging
- ◆ อาการคลำได้ก้อนที่เต้านม (Breast mass)
- ◆ แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

## ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย

### ร่วมกับชมรมศัลยแพทย์มะเร็ง(ประเทศไทย)

#### คณะกรรมการผู้จัดทำ

1. นายแพทย์ชนพล ไหมแพง	7. นายแพทย์อัครกุลย์ รัตนวิจิตรศิลป์
2. นายแพทย์ห้องสิน ตระกูลทิวากร	8. แพทย์หญิงเยาวนุช คงด่าน
3. นายแพทย์ศุภกร โรจนินทร์	9. นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์นะ
4. นายแพทย์วิชัย วาสนศิริ	10. นายแพทย์สุชัช ไชย สาทถาวร
5. นายแพทย์คำณิน วชิโรดม	11. นายแพทย์มาวิน วงศ์สายสุวรรณ
6. นายแพทย์ชเนศ รังษิณี	12. นายแพทย์ชรินทร์ อภิวานิชย์



\* Imaging : Ultrasound และทำmammography ร่วมด้วย ถ้าอายุ  $\geq 40$  ปีขึ้นไป

## Mastalgia

อาการเจ็บบริเวณเต้านมเป็นอาการที่พบบ่อยในผู้หญิงและมีความรุนแรงที่แตกต่างกันไป แบ่งออกเป็นอาการเจ็บที่เต้านม และเจ็บบริเวณ chest wall\* ซึ่งอาจจะรุนแรงมากจนมีผลต่อคุณภาพชีวิตได้ และอาจจะเป็นเรื้อรังได้บ่อย ๆ

อาการเจ็บเต้านมอาจตรวจพบสิ่งผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วยได้ เช่น ก้อน ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บเต้านมเพียงอย่างเดียวและไม่มีความผิดปกติอื่น ส่วนใหญ่ไม่ได้มีสาเหตุจากมะเร็ง

### อาการเจ็บเต้านมจัดแบ่งได้ 2 ประเภท

**1. Cyclical** อาการเจ็บเต้านมสัมพันธ์กับรอบประจำเดือน โดยเฉพาะในช่วง luteal phase มักจะเจ็บทั้ง 2 ข้าง ลักษณะปวดมีลักษณะ sharp, shooting, stabbing; heaviness, aching, deep tenderness, throbbing.

**2. Noncyclical** อาการเจ็บเต้านมที่ไม่มีรูปแบบ ไม่สัมพันธ์กับรอบประจำเดือน มักจะระบุตำแหน่งที่เจ็บได้ มักจะเป็นบริเวณ sub-areolar หรือด้าน medial อาจจะเป็น 2 ข้างก็ได้ อาการเจ็บเต้านมมีลักษณะ heavy, aching, tender, fearful burning, pulling, stabbing, pinching.

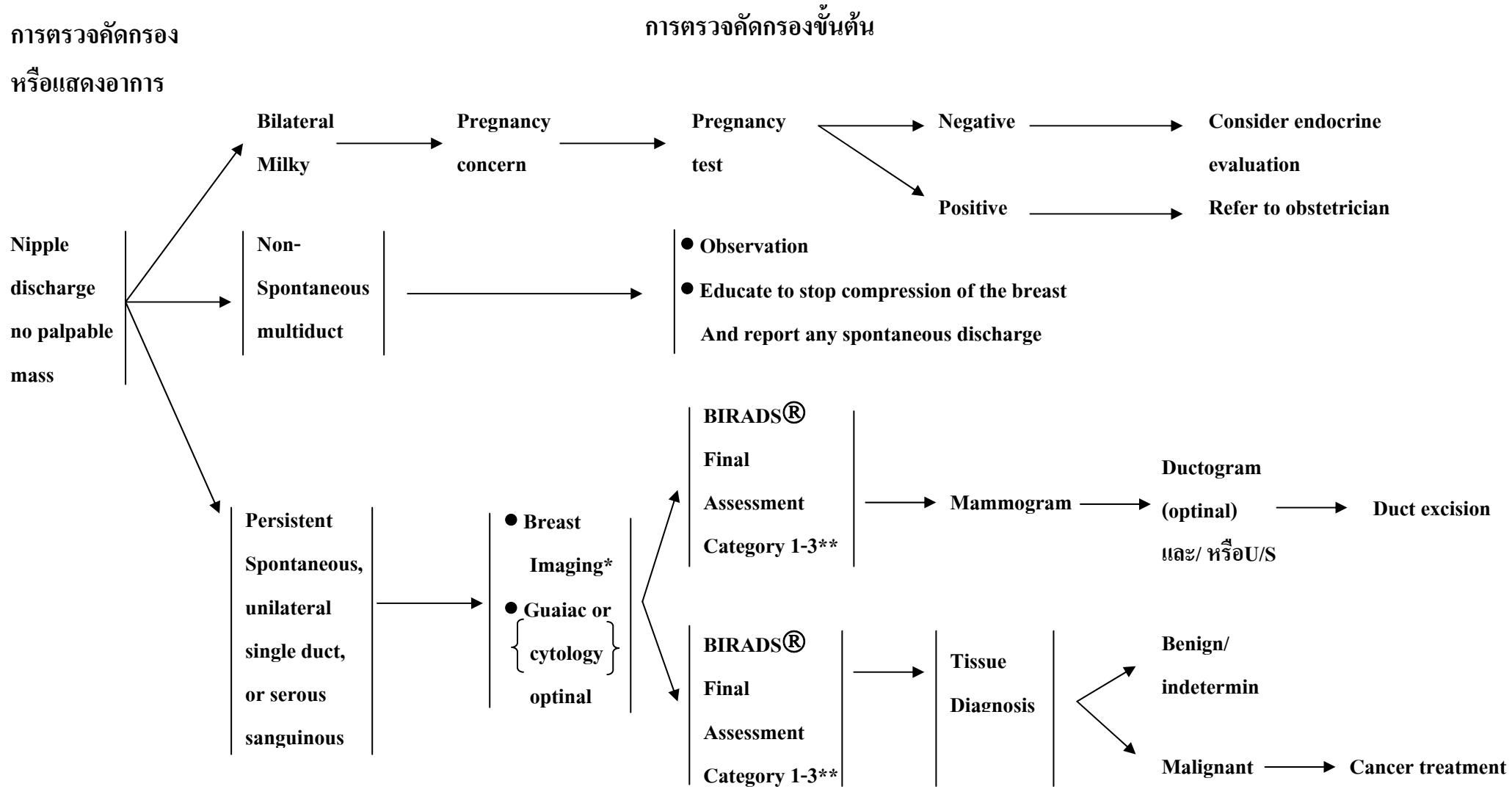
แนวทางการดูแลอาการเจ็บเต้านมนั้น ต้องตรวจประเมินว่ามีสิ่งผิดปกติอื่นร่วมด้วยหรือไม่ ซึ่งต้องดูแลไปตามสิ่งผิดปกติอื่น เช่น เรืองก้อน, Nipple discharge แต่ถ้าไม่มีสิ่งผิดปกติอื่นร่วมด้วย ให้พิจารณาทำ Breast imaging ตามข้อบ่งชี้ (Refer to Radiology part)

ในกรณีที่ทำ imaging ถ้าพบสิ่งผิดปกติ ให้ดูแลตามแนวทางการวินิจฉัยนั้น แต่ถ้าไม่พบสิ่งผิดปกติก็ให้คำแนะนำผู้ป่วยและการรักษาตามความจำเป็น

ในกรณีที่ไม่ได้ทำ Imaging และไม่พบสิ่งผิดปกติใดๆ ให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการเจ็บเต้านม และพิจารณาให้การรักษาตามความจำเป็น

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

# การตรวจคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งเต้านม



\* อาจทำ Ductogram ร่วมด้วย

\*\* ดูแนวทางการถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography)

## Nipple discharge (สารคัดหลั่งออกทางหัวนม)

ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของสารคัดหลั่งที่ออกมาทางหัวนม แต่ไม่สามารถตรวจพบว่ามีก้อนผิดปกติที่เต้านม นั้น ควรจะต้องได้รับการตรวจในขั้นตอนแรกด้วยการประเมินลักษณะของสารคัดหลั่งที่ออกมาจากทางหัวนม ถ้าลักษณะของสารคัดหลั่งออกมาจากหัวนมทั้ง 2 ข้าง และมีลักษณะคล้ายน้ำนม นั้น ควรจะต้องได้รับการตรวจภาวะการตั้งครรภ์ หรืออาจจะต้องได้รับการตรวจในเรื่องภาวะที่ผิดปกติของระบบฮอร์โมนในร่างกายที่อาจผิดปกติ

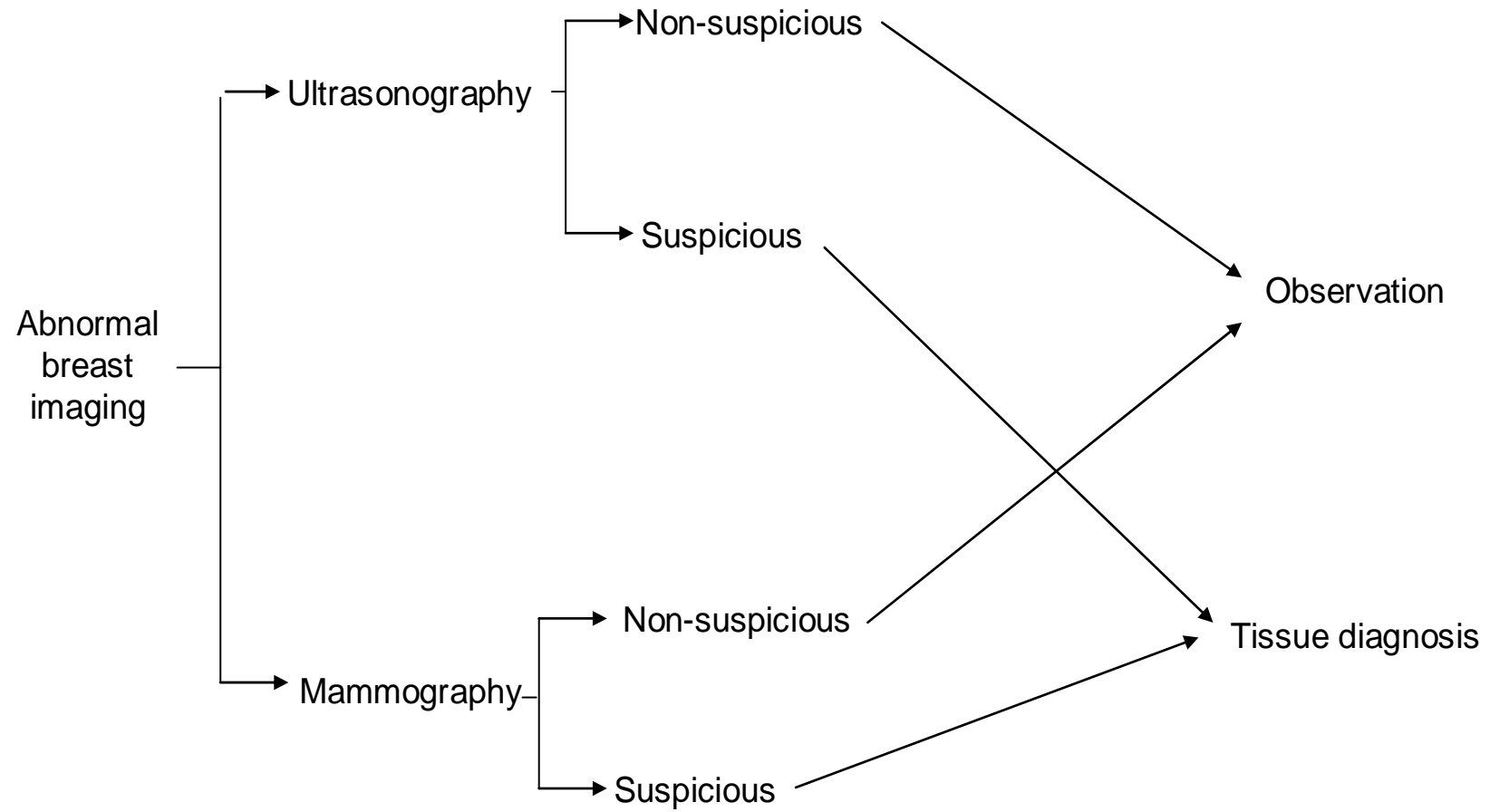
สารคัดหลั่งที่มีลักษณะคล้ายน้ำนม (milky secretion) มีสาเหตุส่วนใหญ่จากการรับประทานยาบางกลุ่ม เช่น Psychotropic drugs, Antihypertensive medications, opiates oral contraceptives และ estrogen

ในกรณีที่มีสารคัดหลั่งไม่ได้ออกมาเอง (spontaneous) หากผู้ป่วยมีอายุต่ำกว่า 40 ปี และออกมาจากท่อเต้านมหลายๆ ท่อนั้น ควรจะมีการเฝ้าติดตามสังเกตอาการของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ รวมทั้งจะต้องให้ความรู้และความสนใจแก่ผู้ป่วยไม่แนะนำให้ไปบีบหรือกดเนื้อเต้านมอีกต่อไป สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี แนะนำให้ทำ screening mammogram และ/หรือ Ultrasound ร่วมด้วย และให้ทำการรักษาตามผลการตรวจที่ได้รับ รวมทั้งต้องให้ความรู้ความเข้าใจเหมือนในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี

ลักษณะของสารคัดหลั่งที่ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษ คือ ลักษณะของสารคัดหลั่งที่ออกมาคงที่ โดยไม่ได้เกิดจากการไปบีบกด , ออกมาข้างใดข้างหนึ่งและลักษณะที่เป็น serous sanguinous หรือ serosanguinous แนะนำให้ตรวจ Guaiac test และ Cytology ถ้าอยู่ในสถานที่ที่สามารถส่งตรวจได้ ถึงแม้ผลการตรวจ test ดังกล่าวถ้าได้ผลลบ (negative result) ก็จะต้องทำการตรวจรักษาในลำดับต่อไป

ผู้ป่วยที่มี Pathological discharge แนะนำให้ทำ duct excision ในผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวทุกรายเนื่องจากไม่สามารถ R/O malignancy ได้ การทำ ductogram ก่อนผ่าตัดมีประโยชน์สำหรับคุณลักษณะความผิดปกติที่เกิดขึ้นชนิดผิดปกติหลายตำแหน่ง (multiple lesions)

ในผู้ป่วยที่มี BIRADS® 4 หรือ 5 นั้น ก็ควรจะมีการส่งตรวจวินิจฉัยต่อซึ่งถ้าผลของการตรวจเป็นแบบ benign หรือ intermediate การส่งตรวจ ductogram ก็แนะนำให้ทำถ้าอยู่ในสถานที่ที่สามารถส่งตรวจได้และถ้าจะนำผู้ป่วยไปผ่าตัดทำ duct excision แต่ถ้าผลการตรวจพบว่าเป็น malignant ผู้ป่วยก็ควรจะได้รับ การรักษา



## Management for abnormal radiological finding in breast

If lump was palpable, use breast lump guideline

### 1) Ultrasonography

- In patients who have non-suspicious features include ellipsoid mass (the length along the plane of breast that greater than height of the mass), thin, echogenic pseudocapsule (circumscribed mass), hyperechogenicity (bright ultrasound echoes), homogenous internal echoes, enhanced echoes distal to the mass, the lesion could be followed up every six month until 2 year, if there is no change, the annual check up should be advised. For old age or patient concern, FNA or Core needle biopsy or excision + ultrasound guide is an alternative.
- While patients who have suspicious features include irregular shape, indistinct margins, speculation, microlobulation, a height that is greater than the width of the lesion in plane of the breast, hypoechogenicity and shadowing, the lesion should have FNA or Cored needle biopsy or wide local excision + ultrasound guide

### 2) Mammography

- In patients who have non-suspicious features (BIRADS 2 or 3) include non-suspicious mass<sup>1</sup>, non-suspicious microcalcifications<sup>2</sup>, non-suspicious lymph node<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Non-suspicious mass features include round or oval or circumscribed*

<sup>2</sup>*Non-suspicious microcalcification features include skin, vascular, coarse, large(macro), rodlike, round, eggshell, punctuate, and milk of calcium types*

*The above lesions could be followed up every six month until 2 year, if there is no change, the annual check up should be advised. For old age and patient concern excision + needle guide guide is an alternative.*

<sup>3</sup>*Non-suspicious lymph node features include oval, kidney-shaped with a central radiolucency.*

*Do not need any intervention.*

- If suspicious features (BIRADS 4 or 5) include suspicious mass<sup>1</sup>, suspicious calcification<sup>2</sup>, suspicious node<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Suspicious mass features include lobular, irregular, microlobulated, obscured, ill-defined, spiculated*

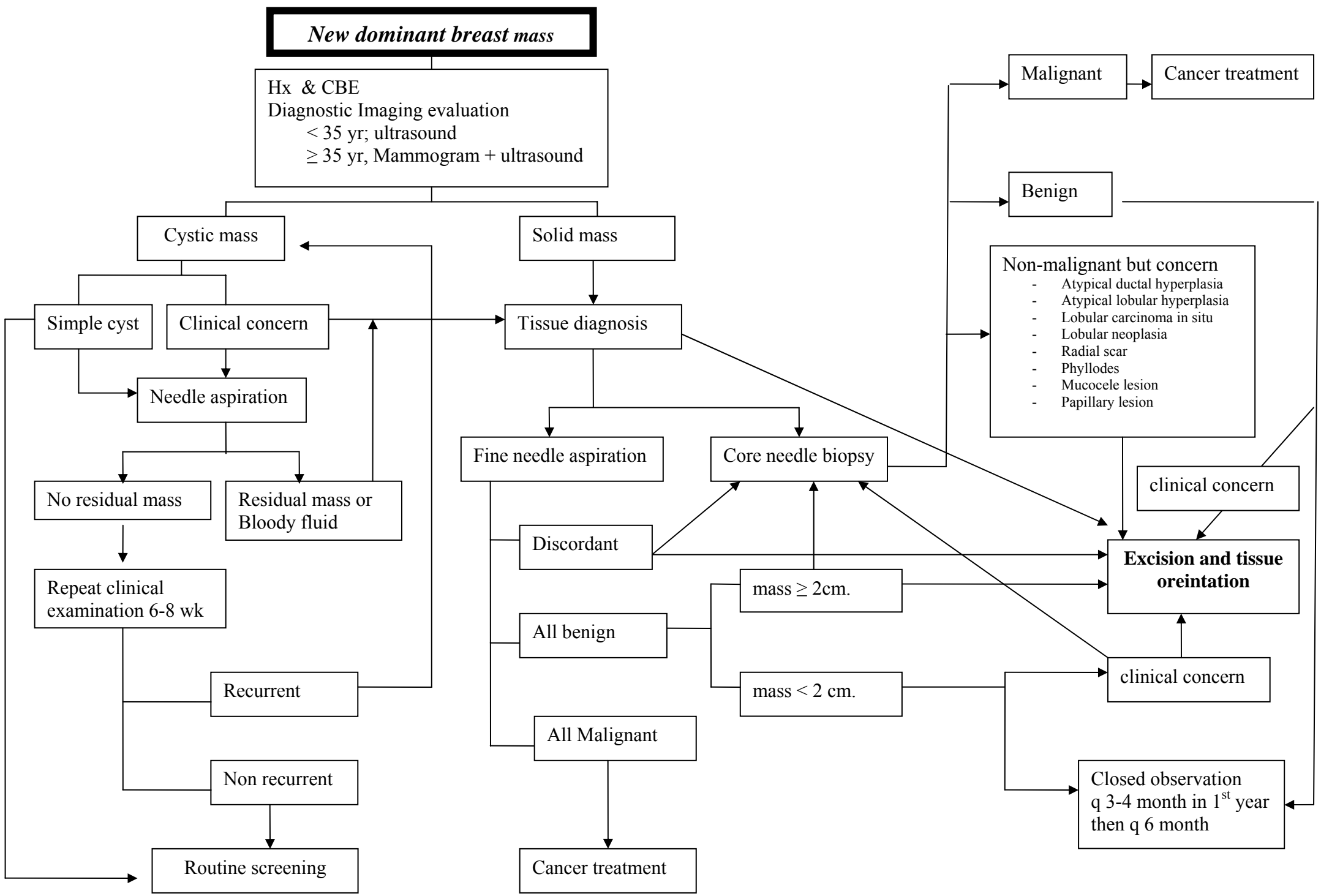
<sup>2</sup>*Suspicious calcification features include micro, amorphous, indistinct, pleomorphic, heterogenous, fine, linear and/or branching.*

*The above lesions should have Cored needle biopsy or wide local excision + stereotactic or needle guide.*



<sup>3</sup>*Non-suspicious node includes round, dense and larger than 2 cm.*

*In case of normal breast radiological finding, the antibiotic should be given for 2 weeks, if the lesion is persist, FNA or Core needle or Excisional biopsy should be considered.*



## Breast mass

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มาด้วยอาการคลำได้ก้อนที่เต้านม หลังจากการซักประวัติและตรวจร่างกายยืนยันว่ามีก้อนเต้านมจริงและลักษณะของก้อนแล้ว แนะนำให้ทำBreast imaging evaluation ด้วยultrasound ในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 35 ปี สำหรับผู้หญิงอายุ 35 ขึ้นไปแนะนำให้ทำ mammogram ร่วมด้วย

เนื่องจากการทำ Breast imaging มีโอกาสเกิด false negative rate 15 % ผลของmammographyที่ปกติไม่ควรทำให้ระยะเวลาในการให้การวินิจฉัยล่าช้าออกไป แนวทางการวินิจฉัยควรขึ้นอยู่กับอาการที่ตรวจพบทางคลินิกเป็นสำคัญ ถ้าจากการตรวจร่างกายไม่พบลักษณะก้อนที่ชัดเจนและผลImagingปกติ แนะนำให้ทำการตรวจติดตามอีกใน 6-8 สัปดาห์<sup>(1)</sup>

### 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 แนะนำให้ทำการตรวจส่งตรวจต่อเพื่อให้ได้ Tissue diagnosis

### Solid mass

- ถึงแม้ว่าก้อนในเต้านมในผู้หญิงอายุน้อยส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกชนิดที่ไม่ใช่มะเร็ง แต่จากการเก็บข้อมูลของ Thai breast cancer study group จากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมนั้น ถึงแม้ผู้ป่วยอายุน้อยต้องระวังอาจเป็นมะเร็งเต้านมได้ เมื่อพบ solid mass แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อด้วยวิธี Fine needle aspiration<sup>(2, 3)</sup> หรือ core biopsy ถ้าทำได้ ส่วนการทำexcision biopsy อาจพิจารณาเป็นทางเลือกรองลงมา

- กรณีทำ Triple assessment ด้วยClinical examination, imaging และ FNA มีผลการตรวจดังนี้

1. Benign ทั้งหมด แนะนำว่าสามารถรักษาด้วยการติดตามได้ ถ้าก้อนมีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. การตรวจติดตามภายใน 1 ปีแรกแนะนำตรวจทุก 3-4 เดือน จากนั้น ทุก 6 เดือน ถ้ามีข้อสงสัยจากอาการทางคลินิกแนะนำให้ทำcore biopsy หรือ excision และถ้าก้อนมีขนาดใหญ่กว่า 2 ซม.แนะนำให้ทำexcision
2. Malignant ทั้งหมด สามารถให้การวินิจฉัยและรักษาตามแนวทางการรักษามะเร็งเต้านมได้
3. ไม่สอดคล้องกัน แนะนำให้ทำการตรวจทาง Histology เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

- แนะนำทำ Excision ก่อน ในกรณี
  1. ผล core biopsy เป็น<sup>(4-7)</sup>
    - Atypical ductal hyperplasia
    - Atypical lobular hyperplasia
    - Lobular carcinoma in situ
    - Lobular neoplasia
    - Radial scar
    - Phyllodes
    - Mucocele lesion
    - Papillary lesion
  2. ก้อนมีขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. หรือผู้ป่วยต้องการเอาออก
  3. ถ้ามีข้อสงสัยจากอาการทางคลินิก

## Reference

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.

## แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด แบ่งการรักษาตามระยะของโรค (staging) ได้ดังนี้

### Stage 0 (Pure Noninvasive Carcinomas)

#### 1. Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)

แนะนำการรักษา LCIS ด้วยการ observation<sup>(1)</sup>

เนื่องจาก LCIS มีโอกาสเกิด invasive carcinoma ต่ำ (ประมาณ 21% over 15 years) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องนัดมาติดตามการรักษาโดยการตรวจร่างกายทุก 6-12 เดือน และ ทำ mammogram ปีละครั้ง นอกจากนี้ควรพิจารณา risk reduction ซึ่งในปัจจุบันมีข้อเสนอแนะ 2 วิธี

1) โดยการให้ยา ซึ่งแนะนำให้ tamoxifen<sup>(2)</sup> เป็นเวลา 5 ปี เพื่อลดโอกาสเกิด invasive carcinoma ส่วนยาตัวอื่นเช่น raloxifene หรือ กลุ่ม aromatase inhibitors ในขณะนี้ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ<sup>(1, 3)</sup>

2) โดยการผ่าตัด การทำ bilateral prophylactic mastectomies ± reconstruction จะใช้เป็นทางเลือกที่เท่านั้น เช่นในผู้ป่วย high risk, ไม่ยอมรับอัตราเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเป็นมะเร็งเต้านมทั้งสองข้างในอนาคต และควรตัดเต้านมออกทั้ง 2 ข้าง เพราะว่าโอกาสเกิด invasive carcinoma ในผู้ป่วย LCIS จะเท่ากันทั้ง 2 ข้าง (8-11 เท่าของประชากรทั่วไป หรือประมาณ 1% ต่อปี, subsequent carcinoma เป็น invasive ductal มากกว่า lobular carcinoma)<sup>(4)</sup>

การทำ mastectomy ± contralateral breast biopsy ในปัจจุบันไม่นิยมแล้ว เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็น LCIS มีโอกาสเกิด invasive carcinoma ต่ำ การทำ mastectomy มีข้อเสียมากกว่าและเปลืองค่าใช้จ่าย ส่วนการตัดสินใจเนื่องจากเต้านมอีกข้างก็อาจจะไม่ได้ตำแหน่งที่เป็นมะเร็งโอกาสของการเกิดมะเร็งยังคงเท่าเดิม<sup>(5)</sup>

#### 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 น้อยกว่า คือ จาก 10.4% เป็น 7.5% ที่ 5 ปี<sup>(6, 7)</sup> จึงเป็นที่ยอมรับได้ และ overall survival ก็เท่ากับการรักษาโดย total mastectomy การทำผ่าตัดควรได้ free margin และตามด้วยการฉายแสง<sup>(7)</sup> ซึ่งวิธีนี้ไม่เหมาะถ้ามี DCIS หลายตำแหน่ง หรือก้อนโตมากและผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้ามในการฉายแสง

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

ไม่จำเป็นต้องทำ axillary dissection ในผู้ป่วย DCIS ทุกราย เพราะโอกาสที่จะพบมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมีน้อย (1.7%)<sup>(9)</sup> เนื่องจากการทำ sentinel node biopsy ทำได้ง่ายและผลแทรกซ้อนต่ำ ถ้าผู้ป่วยเลือกวิธี Mastectomyอาจพิจารณาทำ sentinel lymph node biopsy<sup>(10-12)</sup> ผู้ป่วย DCIS ต้องนัดมาติดตามการรักษาโดยการตรวจร่างกายทุก 6 เดือน และทำ mammogram ปีละครั้ง นอกจากนี้ควรพิจารณาให้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปี เพื่อลดโอกาสเกิด invasive carcinoma (ลดจาก 13% เป็น 8.8% ที่ระยะเวลา 5 ปี)<sup>(13, 14)</sup>

## Stage I, IIA, IIB Invasive Breast Cancer

การรักษามีทางเลือกดังนี้

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

2. Breast conserving therapy (BCT = Wide local excision + axillary management\* + Radiotherapy) ถ้าไม่มีข้อห้าม (ดูหน้า 4)

การผ่าตัดทั้งสองวิธีมี overall survival เท่ากัน<sup>(15-22)</sup> จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับความคิดเห็นของผู้ป่วย และทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

ในกรณีที่ผู้ป่วย stage IIA (T2 N0 M0) และ stage IIB (T2 N1 M0, T3 N0 M0) มีความประสงค์จะเก็บเต้านมและไม่มีข้อห้ามของการทำ BCT การให้ Preoperative systemic therapy เพื่อทำให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง<sup>(23, 24)</sup>

\* การทำ axillary management ให้ดูรายละเอียดในหน้า 14

## Stage III Invasive Breast Cancer

### ● Operable Locally Advanced Breast Cancer (Clinical Stage T3N1M0)

การผ่าตัดรักษามีทางเลือกดังนี้

1. Modified radical mastectomy ± reconstruction

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

จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับความคิดเห็นของผู้ป่วยร่วมกับทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

- Inoperable Locally Advanced Breast Cancer (Clinical Stage IIIA [except for T3N1M0], IIIB, or IIIC)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาโดย preoperative systemic therapy แล้วตามด้วยการผ่าตัดซึ่งมีทางเลือกดังนี้

1. Modified radical mastectomy ± reconstruction
2. Breast conserving therapy

จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับความคิดเห็นของผู้ป่วยร่วมกับทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

### Stage IV Metastatic Breast Cancer

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

บทบาทของศัลยกรรมเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน หรือเป็น local control และรักษาตามอาการเช่น ในรายที่มีมะเร็งกระจายไปที่กระดูกอาจจำเป็นต้องผ่าตัดตามกระดูกร่วมกับรังสีรักษา ในรายที่มีมะเร็งกระจายไปที่สมองอาจให้การรักษาโดยการผ่าตัดถ้าเป็นก้อนเดียว ในรายที่มี massive pleural effusion รักษาโดย pleural tapping and pleurodesis เป็นต้น

### Local recurrent Breast Cancer

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ mastectomy เมื่อมี local recurrence โดยที่ไม่มีการกระจายไปที่อื่น ถ้าสามารถผ่าตัดได้ควรได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเอา local recurrence ออกให้ได้ free margin แล้วตามด้วยการรักษาวิธีอื่นๆ ตามความเหมาะสม

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCT เมื่อมี local recurrence โดยที่ไม่มีการกระจายไปที่อื่น ควรได้รับการรักษาโดยการทำให้ total mastectomy หรืออาจทำ lumpectomy อีกครั้งหนึ่งได้ แล้วตามด้วยการรักษาวิธีอื่นๆ ตามความเหมาะสม

### ข้อห้ามของการทำ BCT (contraindications for BCT)

- Absolute contraindications:
  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

- Relative contraindications:

1. active connective tissue disease involving the skin (especially scleroderma and lupus)
2. tumors > 5 cm
3. focally positive 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 ควรได้ ต่อมน้ำเหลืองไม่น้อยกว่า 10 ต่อมน

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

- 2.1 No prior chemotherapy or hormonal therapy
- 2.2 Experienced sentinel node team

### **แนวทางการปฏิบัติเมื่อทราบผลการตรวจ sentinel node**

1. ถ้า sentinel node negative (ไม่มี metastasis) ไม่แนะนำให้ทำ axillary lymph node dissection
2. ถ้า sentinel node positive (มี metastasis) แนะนำให้ทำ axillary lymph node dissection level I/II
3. ถ้าหา sentinel node ไม่พบแนะนำให้ทำ axillary lymph node dissection level I/II



## Reference

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.

## แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

### ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย

#### คณะกรรมการผู้จัดทำ

- |                        |                 |
|------------------------|-----------------|
| 1. แพทย์หญิงมาลัย      | มุตตารักษ์      |
| 2. แพทย์หญิงวิไลพร     | โพธิสุวรรณ      |
| 3. แพทย์หญิงบุษณี      | วิบูลผลประเสริฐ |
| 4. นายแพทย์สุเมธ       | รินสุรวงศ์      |
| 5. แพทย์หญิงสุวิภาพรรณ | วรวิฒนะกุล      |

# แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

จากการศึกษาข้อมูลทั้งในและต่างประเทศของคณะทำงานประเมินเทคโนโลยีการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมระยะแรก ของ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2546<sup>(1)</sup> ซึ่งได้มีการประชุมระดมความคิดเห็นผู้เชี่ยวชาญรวมทั้งผู้ที่เกี่ยวข้องทางด้านนี้ สรุปได้แนวทางในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย ดังนี้

วิธีการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหามะเร็งเต้านม มีอยู่ 3 วิธี ได้แก่

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

## ข้อเสนอแนะ (recommendation)

### 1. Mass screening

จากข้อมูลหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบัน วิธีที่ดีที่สุดและคุ้มค่าที่สุดในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เป็นแบบ mass screening สรุปได้ดังนี้

#### ▪ ผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป

ควรเริ่มตรวจเต้านมด้วยตนเองเดือนละครั้ง และควรจะต้องได้รับการบอกถึงประโยชน์ (benefit) และข้อจำกัดของการตรวจเต้านมด้วยตนเอง รวมทั้งได้รับการสอนการตรวจเต้านมด้วยตนเองที่ถูกต้องวิธี และหากมีอาการที่สงสัยควรมีการตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม

#### ▪ ผู้หญิงที่มีอายุ 40 - 69 ปี และไม่มีอาการ

นอกจากการตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นประจำแล้ว ควรได้รับการตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม ทุก 1 ปี

- **ผู้หญิงที่อายุ 70 ปีขึ้นไป**

การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในผู้หญิงกลุ่มนี้ให้พิจารณาเป็นรายบุคคล โดยพิจารณาถึงความ เป็นไปได้ของประโยชน์และอัตราการเสี่ยงของการตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมในเรื่องของสภาวะสุขภาพ ในขณะนั้นและการมีชีวิตอยู่ต่อไป (life expectancy)

ถึงแม้ว่า จะมีการศึกษาว่า การตรวจเต้านมด้วยตนเองไม่ได้มีผลต่อการลดอัตราการตาย แต่ก็ถือว่าเป็น วิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่ประหยัดที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย และเป็นการสร้างความตระหนัก ให้กับผู้หญิงไทยให้มีความสนใจกับสุขภาพของตนเอง

นอกจากนี้ผู้หญิงโดยทั่วไปควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ (benefit) คือ การตรวจพบมะเร็งเต้านมในระยะแรก ข้อจำกัดในกลุ่มสตรีที่มี Dense breast และการแปลผลผิดพลาด 10-30% (สถิติจากสถาบันทั่วโลก) และข้อพึงระวังที่เกี่ยวกับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมประจำ (regular screening) จากการตั้งกดทับและ ปริมาณรังสีจำนวนน้อยที่ได้รับ

## 2. Voluntary screening

### 2.1 ผู้หญิงทั่วไป

- **ผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป**

ควรเริ่มตรวจเต้านมด้วยตนเองเดือนละครั้ง และควรจะต้องได้รับการบอกถึงประโยชน์ (benefit) และข้อจำกัดของการตรวจเต้านมด้วยตนเอง รวมทั้งได้รับการสอนการตรวจเต้านมด้วยตนเองที่ถูกต้องวิธี และควรมี การตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม อย่างน้อยทุก 3 ปี

- **ผู้หญิงที่มีอายุ 40 – 69 ปีขึ้นไป และไม่มีอาการ**

นอกจากการตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นประจำแล้ว ควรตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ ที่ได้รับการฝึกอบรม ทุก 1 ปี และตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography) ทุก 1 – 2 ปี ถ้าสถาน บริการมีความพร้อมที่จะตรวจได้

- **ผู้หญิงที่อายุ 70 ปีขึ้นไป**

การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในผู้หญิงกลุ่มนี้ให้พิจารณาเป็นรายบุคคล โดยพิจารณาถึงสภาวะ สุขภาพในขณะนั้นและการมีชีวิตอยู่ต่อไป (life expectancy)

## 2.2 กลุ่มเสี่ยง (high risk)

ผู้หญิงกลุ่มนี้ควรได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเหมือนกับกลุ่มผู้หญิงทั่วไปแต่ควรจะต้องเริ่มตรวจเร็วขึ้น เช่น ในกรณีที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยกว่า 40 ปี ควรทำการตรวจคัดกรอง เมื่ออายุที่ญาติเป็นมะเร็งเต้านมลบออกอีก 5 ปี และควรตรวจทุก 1 ปี

### กลุ่มเสี่ยง (high risk) ได้แก่

- มีประวัติญาติสายตรง ได้แก่ มารดา พี่สาว/น้องสาว และบุตร เป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งที่รังไข่
- ผู้ที่มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมแล้วหนึ่งข้าง
- ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงบริเวณหน้าอก ได้แก่ ผู้ที่เป็นโรคน Hodgkin's disease หรือ non- Hodgkin lymphoma เป็นต้น
- ผู้ที่มีประวัติทำ breast biopsy แล้วมีผลเป็น atypical duct hyperplasia
- ผู้ที่ได้รับประทานฮอร์โมนเสริมทดแทนวัยหมดประจำเดือนเป็นประจำเกิน 5 ปี
- ผู้ที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไป

## แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม

### ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย

#### คณะกรรมการผู้จัดทำ

- |                        |                 |
|------------------------|-----------------|
| 1. แพทย์หญิงมาลัย      | มุตตารักษ์      |
| 2. แพทย์หญิงวิไลพร     | โพธิสุวรรณ      |
| 3. แพทย์หญิงบุษณี      | วิบูลผลประเสริฐ |
| 4. นายแพทย์สุเมธ       | รินสุรวงศ์      |
| 5. แพทย์หญิงสุวิภาพรรณ | วรวิณะกุล       |



# แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography)

แนวทางนี้ได้ปรับปรุงมาจาก “แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography) ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านม” โดยคณะทำงานฯ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เมื่อปี พ.ศ. 2544<sup>(2)</sup>

## คุณลักษณะของเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม

Mammographic Unit ที่ได้มาตรฐานรับรองใช้ได้ทั่วไปตามมาตรฐานสากล เช่น ยุโรป หรือ USA และมีเครื่องมือทดสอบคุณภาพประจำเครื่อง

## องค์ประกอบของหน่วยถ่ายภาพรังสีเต้านม

- สถานที่ ให้เหมาะสมกับเครื่องมือ ควรมิดชิด และมีความสะอาด
- เครื่องมือสนับสนุนเพิ่มเติม (ที่จำเป็นสำหรับ diagnostic)
  - เครื่องอัลตราซาวด์ที่มีหัวตรวจชนิด high resolution มากกว่า 7 MHz ขึ้นไป
- บุคลากร
  1. รังสีแพทย์ ที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนด
  2. นักรังสีการแพทย์หรือเจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์ ที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนด
  3. เจ้าหน้าที่บันทึกข้อมูลและติดต่อสื่อสารกับผู้ป่วย
  4. เจ้าหน้าที่ล้างฟิล์ม หรือถ่ายภาพ ในกรณีที่เป็นชนิด Full-Field digital mammography

## แนวทางการควบคุมคุณภาพของการตรวจวินิจฉัยเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Guidelines for Mammography Quality Standard)

### 1. บุคลากร (personnel)

- รังสีแพทย์ (radiologist)

คุณสมบัติทั่วไป : จบแพทยศาสตรบัณฑิต และได้รับวุฒิปับัตรรังสีวิทยา หรือ  
วุฒิปับัตรรังสีวินิจฉัย

### คุณสมบัติเฉพาะเริ่มแรก

1. ได้รับการฝึกอบรม การวินิจฉัยการตรวจเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม ในโรงเรียนแพทย์หรือสถาบันที่ได้รับการรับรองอย่างน้อย 1 เดือน ในขณะที่เป็นแพทย์ประจำบ้าน
2. กรณีไม่ได้รับการฝึกอบรม การวินิจฉัยการตรวจเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม ในขณะที่เป็นแพทย์ประจำบ้าน หรือไม่ได้ทำการวินิจฉัยการตรวจภาพรังสีเต้านมหลังจากจบการศึกษาเกิน 3 ปี จะต้องผ่านการอบรมหลักสูตรการวินิจฉัยการตรวจภาพถ่ายรังสีเต้านม ใน โรงเรียนแพทย์หรือสถาบันที่ได้รับการรับรองอย่างน้อย 120 ชั่วโมง และมี ประสบการณ์ในการอ่านแปลผลเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมอย่างน้อย 240 ราย

### ประสบการณ์การทำงานต่อเนื่องหรือฝึกอบรมต่อเนื่อง

1. เข้าร่วมประชุมวิชาการเกี่ยวกับการตรวจและแปลผลภาพถ่ายรังสีเต้านม ที่ผ่านการรับรองของศูนย์การศึกษาแพทย์ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ครั้ง / 3 ปี
2. อ่านและแปลผลภาพถ่ายรังสีเต้านมอย่างน้อย 240 ราย/ปี\* อย่างต่อเนื่อง ถ้าเว้นเกิน 2 ปี จะต้องได้รับการฝึกอบรมใหม่

### ● **นักรังสีเทคนิค หรือ เจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์**

#### คุณสมบัติทั่วไป จบหลักสูตรรังสีเทคนิค

คุณสมบัติเฉพาะเริ่มแรก จะต้องได้รับการฝึกอบรมในการใช้เครื่องฯ ในขณะที่ฝึกอบรม และมี ประสบการณ์ในการทำงานอย่างน้อย 25 ราย

### ประสบการณ์ทำงานต่อเนื่องหรือฝึกอบรมต่อเนื่อง

- เข้าร่วมประชุมวิชาการที่เกี่ยวกับการตรวจเต้านมด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม อย่างน้อย 1 ครั้ง / 3 ปี

- ทำการปฏิบัติงานอย่างน้อย 100 ราย / ปี

2. **เครื่องมือ (equipment)** ตามคุณลักษณะของเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม โดยเฉพาะ

3. **การบันทึกข้อมูลและการรายงานผล**

**(medical records and mammography reports)**

---

\* ตัวเลขนี้ คณะทำงานฯ ได้ปรับให้เหมาะสมกับสถานการณ์จริงของประเทศไทย โดย The Mammography Quality Standards Act (ACR Practice Guideline 2000, Monsees BS, 2000) ได้เสนอไว้ 960 ราย/2ปี

- การรายงานผลของการตรวจต่อแพทย์ผู้ส่งตรวจ

1. ระยะเวลาในการรายงานผล ไม่ควรเกิน 1 สัปดาห์
2. การรายงานผลให้บอกลักษณะที่พบ และการสรุปให้ยึดหลัก BI-RADS assessment category<sup>(3)</sup> (ดูหน้า 9-11) ดังนี้

<i>BIRADS 0</i> Incomplete study	Need additional imaging evaluation
<i>BIRADS 1</i> Negative	Normal screening interval (No detectable pathology)
<i>BIRADS 2</i> Benign finding	Normal screening interval
<i>BIRADS 3</i> Probably benign finding	Short Interval follow-up
<i>BIRADS 4</i> Suspicious abnormality	Biopsy should be considered
<i>BIRADS 5</i> Highly suggestive of malignancy	Appropriate action should be taken
<i>BIRADS 6</i> Known biopsy proven malignancy	Appropriate action should be taken

- รายละเอียดของเทคนิคการตรวจ

1. ควรถ่ายทำมาตรฐาน 2 ทำในแต่ละข้าง ได้แก่ craniocaudal และ medeolateral oblique view รวมถึงการถ่ายภาพเพิ่มเติม ทำเฉพาะต่าง ๆ ในกรณีที่พบรอยโรคที่สงสัยหรือไม่ชัดเจน

2. ในแต่ละภาพควรมีข้อมูลเกี่ยวกับ

- ชื่อ นามสกุล อายุ และเลขประจำตัวผู้ถูกตรวจ
- วันที่ที่เข้ารับการตรวจ
- ทำที่ใช้ในการตรวจ และองศาของการเอียงหลอดถ่ายภาพ
- kV & mAs
- เครื่องมือที่ตรวจ และ cassette ที่ตรวจ
- ระบุชื่อ หรือ รหัสของนักรังสีเทคนิคผู้ถ่ายภาพ

- การเก็บผลการตรวจ

ควรเก็บภาพต้นฉบับและผลการตรวจอย่างน้อย 5 ปี และต้องให้ผลและภาพต้นฉบับแก่ผู้ป่วย หากมีการร้องขอ (ดัดแปลงจาก ACR Practice guideline for the performance of screening mammography<sup>(4)</sup>)

#### 4. การเตรียมตัวผู้ป่วย

- การเตรียมตัวผู้ป่วย

##### ด้านจิตใจ

ควรอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความจำเป็นในการตั้งและกดทับเต้านมพร้อมทั้งขอความร่วมมือด้วยความนุ่มนวลสุภาพ

##### ด้านร่างกาย

1. ห้ามทาแป้งและยาระงับกลิ่นตัว เนื่องจากมีส่วนผสมของสารที่ทำให้คล้ำยพยาธิสภาพได้
2. ควรตรวจในวันที่ 6 ถึง 7 นับจากวันแรกของการมีประจำเดือน เพื่อหลีกเลี่ยงโอกาสที่ผู้ป่วยเริ่มตั้งครรภ์ และลดความแน่นทึบของเต้านม
3. ควรบันทึกวันที่มีประจำเดือนครั้งสุดท้าย และจำนวนบุตรของผู้มารับการตรวจ ประวัติเกี่ยวกับเต้านม เช่น โรคของเต้านม การผ่าตัด โรคมะเร็งเต้านมในครอบครัว เป็นต้น

#### 5. การควบคุมคุณภาพ (quality assurance)

- ทั่วไป

ผู้มีหน้าที่รับผิดชอบ ควรมีเจ้าหน้าที่รังสีหรือนักรังสีเทคนิค 1 คน ประจำห้องตรวจเป็นผู้ควบคุม และเก็บบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับเครื่อง การควบคุมคุณภาพของเครื่อง และการซ่อมเครื่องทั้งหมด

- การควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านม

ควรมีระบบการบันทึกการควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านมและเครื่องล้างฟิล์มที่เป็นลายลักษณ์อักษร สามารถตรวจสอบได้ โดยปฏิบัติตามตารางแนบท้าย

- ปริมาณรังสี

average glandular dose ในการถ่ายทำ craniocaudal view สำหรับเต้านมที่มีความหนา 4.2 ซม ประกอบด้วยเนื้อเต้านม 50% และไขมัน 50% ต้องไม่เกิน 0.3 rad 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

- จำเป็นต้องมีการถ่ายเอกซเรย์เพิ่มเติม และ/หรือ แมมโมแกรมที่เคยทำก่อนหน้านี้เพื่อใช้เปรียบเทียบ  
- มีสิ่งตรวจพบที่จำเป็นต้องมีการถ่ายเอกซเรย์เพิ่มเติม หัวข้อนี้จะใช้กรณีที่เป็นการตรวจคัดกรองเท่านั้น (screening) ในบางกรณีหัวข้อนี้อาจใช้หลังจากตรวจแมมโมแกรมครบถ้วนสมบูรณ์ การถ่ายเอกซเรย์เพิ่มเติมอาจรวมถึง การกดเนื้อเต้านมแล้วถ่ายเฉพาะจุด (spot compression) การถ่ายภาพขยาย (magnification) , การถ่ายภาพแมมโมแกรมพิเศษอื่น ๆ และการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound)

ถ้าการตรวจพบสิ่งผิดปกติที่ไม่ใช่ benign finding อาจจำเป็นต้องใช้การเปรียบเทียบกับแมมโมแกรมที่เคยทำก่อนหน้านี้ รังสีแพทย์จะเป็นผู้ประเมินว่ามีความจำเป็นในการติดตามแมมโมแกรมเก่ามาเปรียบเทียบมากน้อยเพียงใด Category 0 จะใช้ในกรณีต้องการแมมโมแกรมเก่ามาเปรียบเทียบแต่ยังไม่สามารถหาได้ในขณะนั้น

#### b. การประเมิน โดยใช้แมมโมแกรมสมบูรณ์ครบถ้วน – Final categories

#### Category 1

#### Negative

ไม่พบสิ่งผิดปกติใดเลย เต้านมสมมาตรกันทั้ง 2 ข้าง ไม่มีก้อนเนื้อ (mass), การบิดเบี้ยวของเนื้อเต้านม (architectural distortion) หรือหินปูน

#### Category 2

สิ่งตรวจพบไม่ใช่มะเร็ง (benign finding) เหมือน category 1 ยังจัดเป็นการประเมินกลุ่ม “ปกติ” แต่ผู้แปลผลต้องการบรรยายสิ่งตรวจพบที่ไม่ใช่มะเร็ง กลุ่มต่อไปนี้สามารถบอกได้ว่าไม่ใช่มะเร็งอย่างแน่นอน ได้แก่ fibroadenoma ที่ฝ่อหรือมีหินปูนจับ, กลุ่มหินปูนใน secretory disease, กลุ่มพยาธิสภาพที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบ เช่น oil cyst, lipoma, galactocele และ hamartoma รวมถึง ต่อมน้ำเหลืองในเต้านม (intramammary lymph node), หินปูนเป็นของเส้นเลือดในเต้านม, วัสดุเสริมเต้านม หรือการบิดเบี้ยวของเนื้อเต้านมที่เกิดจากการผ่าตัด

ทั้ง Category 1 และ 2 บ่งชี้ว่าไม่มีลักษณะของมะเร็งเต้านมปรากฏในแมมโมแกรม ความแตกต่างคือใน Category 2 จะมีการบรรยายถึงสิ่งที่ตรวจพบ (benign finding) แต่ Category 1 จะไม่มีการบรรยายดังกล่าว

### Category 3

น่าจะเป็น benign finding - ให้ติดตามผลการตรวจในระยะสั้น  
สิ่งผิดปกติที่ตรวจพบจะมีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านมน้อยกว่า 2 % และคาดว่าจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงในช่วงที่ติดตามผล

มีการศึกษาที่ยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิผลของการติดตามผลการตรวจในระยะสั้น (initial short-term follow-up) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การตรวจพบ 3 ชนิดที่จัดอยู่ในกลุ่มที่น่าจะเป็น benign finding ได้แก่ ก้อนเนื้อขอบเขตคมชัดที่ไม่มีหินปูน (noncalcified circumscribed solid mass), ความไม่สมดุลของเต้านมเฉพาะหย่อม (focal asymmetry) และกลุ่มหินปูนรูปร่างกลม ซึ่งอย่างหลังนี้รังสีแพทย์บางคนจะจัดอยู่ในกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งอย่างแน่นอน แต่ก่อนที่จะจัดการตรวจพบให้อยู่ใน Category 3 การตรวจแมมโมแกรมจะต้องครบถ้วนสมบูรณ์

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะติดตามผลระยะสั้น (6 เดือน) จนครบ 2 ปีหรือนานกว่านั้นเพื่อยืนยันว่าความผิดปกตินั้นคงที่ถ้าความผิดปกตินั้นขนาดใหญ่ขึ้นหรือมีการขยายขอบเขต ก็มีข้อบ่งชี้จะต้องนำชิ้นเนื้อมาตรวจ แต่อาจมีผู้ป่วยบางรายได้รับการตรวจชิ้นเนื้อถึงแม้ว่าความผิดปกตินั้นจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงแต่ผู้ป่วยมีความกังวลหรือไม่สามารถมาติดตามเป็นระยะได้

### Category 4

ความผิดปกติที่พบสงสัยว่าจะเป็นมะเร็ง – ควรได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ  
หัวข้อนี้จะรวมสิ่งผิดปกติที่ดูน่ากังวลกว่า Category 3 แต่ไม่เหมือนลักษณะเฉพาะของมะเร็งทุกข้อ

### Category 5

สงสัยอย่างยิ่งว่าจะเป็นมะเร็ง – จำเป็นต้องได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ ความผิดปกติที่ตรวจพบในกลุ่มนี้มีโอกาสสูงมากที่จะเป็นมะเร็ง ( $\geq 95\%$ ) ควรมีการดำเนินการที่เหมาะสมต่อไป

### Category 6

ทราบผลชิ้นเนื้อแล้ว – เป็นมะเร็ง – ควรมีการดำเนินการที่เหมาะสมต่อไป  
หัวข้อนี้ใช้สำหรับความผิดปกติที่เห็นในแมมโมแกรม โดยมีการตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์ก่อนหน้านี้อยู่แล้วว่าเป็นมะเร็ง แต่มาตรวจแมมโมแกรมก่อนการรักษา

# การควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านม

เอกสารการควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายภาพรังสีเต้านม

ภาควิชารังสีวิทยา คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล ปี พ.ศ. 2542

## วัตถุประสงค์ของการประกันคุณภาพ

- เพื่อให้ได้ภาพถ่ายรังสีเต้านมที่มีคุณภาพดีที่สุด ด้วยปริมาณรังสีที่เหมาะสมที่สุด
- เพื่อให้ได้ภาพถ่ายรังสีเต้านมที่สามารถตรวจหาโรคของเต้านมได้ละเอียดถี่ถ้วนที่สุด
- เพื่อหลีกเลี่ยงความผิดพลาดอันอาจเกิดจากการวินิจฉัยโรคด้วยภาพถ่ายรังสีเต้านมให้ได้มากที่สุด

## หน้าที่และตารางเวลา

นักรังสีเทคนิคมีหน้าที่ 11 ประการ ตามตารางเวลาต่อไปนี้

หน้าที่	ความถี่ต่ำสุดของการปฏิบัติ
1. ทำความสะอาดห้องมืด	ทุกวัน
2. ควบคุมคุณภาพการล้างฟิล์ม	ทุกวัน
3. ทำความสะอาดคาสเซต - สกรีน	สัปดาห์ละครั้ง
4. ตรวจสอบสภาวะการอ่านฟิล์ม ทำความสะอาดตู้ไฟส่องฟิล์ม และแว่นขยายที่ใช้ในการดูฟิล์ม	สัปดาห์ละครั้ง
5. ควบคุมคุณภาพโดยใช้หุ่นจำลองเต้านม	เดือนละครั้ง
6. ตรวจสอบสภาพเครื่องด้วยตา	เดือนละครั้ง
7. วิเคราะห์อัตราการทำฟิล์มซ้ำ	3 เดือนครั้ง
8. ตรวจสอบปริมาณตกค้างของไฮโปบนฟิล์ม	3 เดือนครั้ง
9. ตรวจสอบระดับหมอกควัน (fog) ของห้องมืด	6 เดือนครั้ง
10. ตรวจสอบความเนบซิดของสกรีนและฟิล์ม	6 เดือนครั้ง
11. ตรวจสอบแรงกดของแผ่นกดเต้านม	6 เดือนครั้ง
12. ในกรณีที่จะต้องมีการทำ breast intervention จะต้องตรวจสอบความแม่นยำของเครื่องถ่ายภาพรังสีระบบ stereo taxis	ทุกครั้งก่อนการทำ

# QUALITY CONTROL PROGRAM

*ACR Practice Guideline for the Performance of Screening Mammography*

*American College of Radiology. Revised 1999. P 220.*

---

## **A. A documented quality control program**

A documented quality control program with procedure manuals and logs must be maintained and be in compliance with the MQSA final rule. The current ACR Mammography Quality Control Manual should be followed for guidance. The manual includes the following tests:

### **Technologist's Tests**

<u>Test</u>	<u>Minimum Frequency</u>
1. Darkroom cleanliness	Daily
2. Processor quality control	Daily*
3. Mobile unit quality control	Daily*
4. Screen cleanliness	Weekly
5. Viewboxes and viewing conditions	Weekly
6. Phantom images	Weekly*
7. Visual checklist	Monthly*
8. Repeat analysis	Quarterly*
9. Analysis of fixer retention in film	Quarterly*
10. Darkroom fog	Semiannually*
11. Screen-film contact	Semiannually*
12. Compression	Semiannually*



## Medical Physicist's Tests

<u>Test</u>	<u>Minimum frequency</u>
1. Mammographic unit assembly evaluation	Annually*
2. Collimation assessment	Annually*
3. Evaluation of system resolution	Annually*
4. Automatic exposure control (AEC) system performance assessment	Annually*
5. Uniformity of screen speed	Annually*
6. Artifact evaluation	Annually*
7. Image quality evaluation	Annually*
8. kVp accuracy / reproducibility	Annually*
9. Beam quality assessment (half-Value layer measurement)	Annually*
10. Breast entrance exposure, AEC reproducibility, average glandular dose, and radiation output rate	Annually*
11. Measurement of viewbox luminance, room illuminance, and color temperature	Annually*

\* Required under MQSA Final Rule.

Accreditation by the ACR Mammography Accreditation Program (MAP) would document compliance with the requirements in this section.

## Radiation Dose

The average glandular dose delivered during a single craniocaudal view of a 4.2 cm thick, compressed breast consisting of 50% glandular and 50% adipose tissue must not exceed 0.3 rad. This applies to both screen-film and full-field digital mammography.

## เอกสารอ้างอิง

1. การประเมินเทคโนโลยีการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรกที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ตุลาคม 2546.
2. สมใจ ชาญวิเศษ, สุเมธ รินสุรวงศ์, สมเกียรติ โพธิ์สัตย์ และคณะ แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสี เต้านม (mammography) ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านม. วารสารกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. 2545; 27: 454-462.
3. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS™) Third Edition. Reston (VA): A American College of Radiology, 1998.
4. ACR Practice Guideline for the Performance of Screening Mammography American College of Radiology. Revised 1999. Available from : URL ;  
[http://www.acr.org/departments/stand\\_accred/standards/pdf/screening\\_mammography.pdf](http://www.acr.org/departments/stand_accred/standards/pdf/screening_mammography.pdf). Accessed on September 29, 2003.

## แนวทางรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

### สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

#### คณะกรรมการผู้จัดทำ

- นายแพทย์ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย
- นายแพทย์ยงยุทธ กงธนาวัฒน์
- นายแพทย์ไพรัช เทพมงคล
- นายแพทย์นันท์ สุนทรพงศ์
- แพทย์หญิงอิมใจ ชิตาพนารักษ์
- นายแพทย์ศรีชัย ครุสนธิ์
- แพทย์หญิงชมพร สีตะธนี

## CPG: Radiation Therapy for Breast Cancer

### แนวทางรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

รศ. นพ. ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

ผศ. นพ. นันท์ สุนทรพงศ์

ผศ. พญ. อิมใจ ชิตาพนารักษ์

ผศ. นพ. ศรีชัย ครุสนธิ์

พญ. ชมพร สัตตะชนี

การรักษามะเร็งเต้านมให้ได้ผลดี เป็นที่ทราบกันดีโดยทั่วไปแล้วว่า ต้องใช้การรักษาด้วยการผ่าตัด การฉายรังสี เคมีบำบัด และ/หรือ ฮอรัโมนบำบัด

บทบาทการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แบ่งออกเป็นกลุ่ม ดังนี้คือ

1. Postmastectomy Radiotherapy
2. Conservative Breast Therapy
3. Ductal Carcinoma in Situ
4. Locally Advanced Breast Cancer
5. Palliative Radiation Therapy
6. Locoregional Recurrence Breast Cancer
7. Ovarian Castration

#### 1. Postmastectomy Radiotherapy

เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าการผ่าตัด modified radical mastectomy เป็นการรักษาหลักที่ถือเป็นการรักษาแบบมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น operable breast cancer<sup>(1)</sup> อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งยังคงมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดขึ้น ที่บริเวณแผลผ่าตัดบนหน้าอกและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง<sup>(2)</sup>

จากการศึกษารายงานอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence) หลังจากการทำ modified radical mastectomy พบว่าขึ้นกับ T และ N stage ที่เพิ่มขึ้น<sup>(2-5)</sup>

ส่วนใหญ่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำที่บริเวณ chest wall และ supraclavicular nodes ส่วนตำแหน่งอื่น ๆ พบได้น้อย นอกจากนี้สิ่งสำคัญคือ เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่แล้ว จะก่อให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ หรือความทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วย เช่น มี ulceration, bleeding, pain, arm edema หรืออาจมี brachial plexus compression และมักจะไม่สามารถควบคุมโรคได้

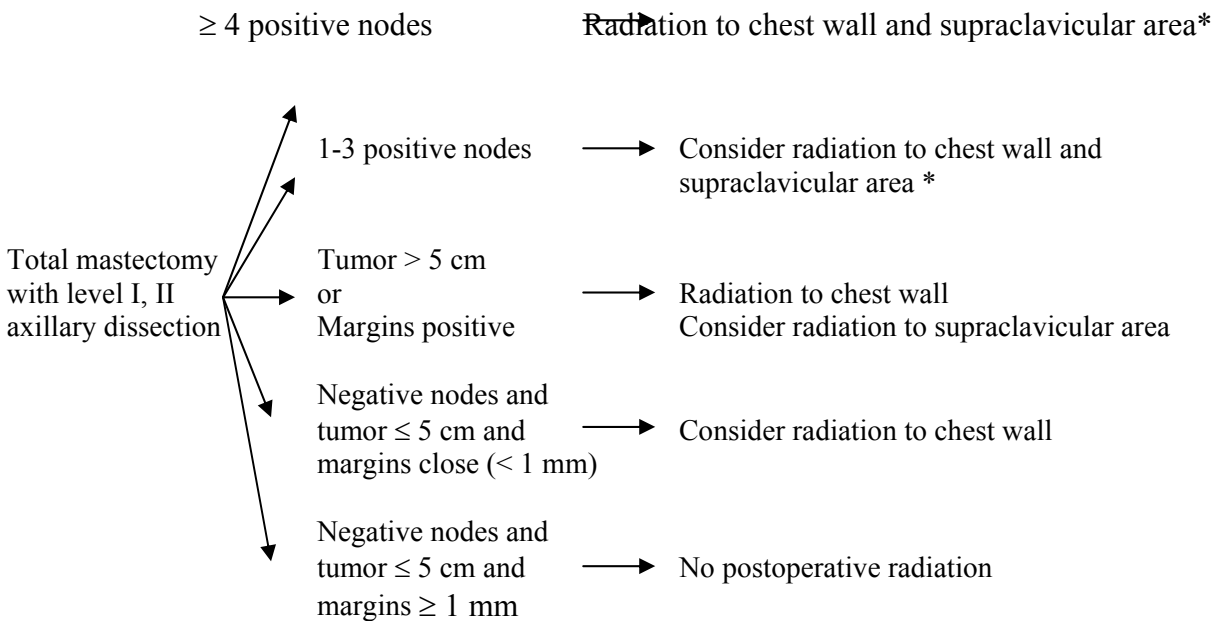
รายงานการศึกษาการใช้รังสีรักษาหลังการทำผ่าตัด mastectomy พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจะลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคได้อย่างน้อยครึ่งหนึ่งถึงสองในสามของผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม high risk<sup>(6-9)</sup>

ในปัจจุบัน ข้อบ่งชี้มาตรฐานของการให้ postmastectomy radiotherapy มีดังนี้คือ

1. Four or more positive axillary lymph nodes
2. T3 tumor
3. Any T4 tumor
4. Positive (or close < 1 mm) surgical margins
5. Pectoral fascia involvement
6. One to three positive axillary nodes with inadequate axillary dissection (< 10 nodes)

ข้อควรพิจารณาเพิ่มเติม : ในกรณี T2 tumor เมื่อเทียบกับขนาดเต้านมของผู้ป่วยแล้วมีขนาดใหญ่ ควรพิจารณาฉายรังสีเพื่อ local control

## Locoregional Treatment after Mastectomy



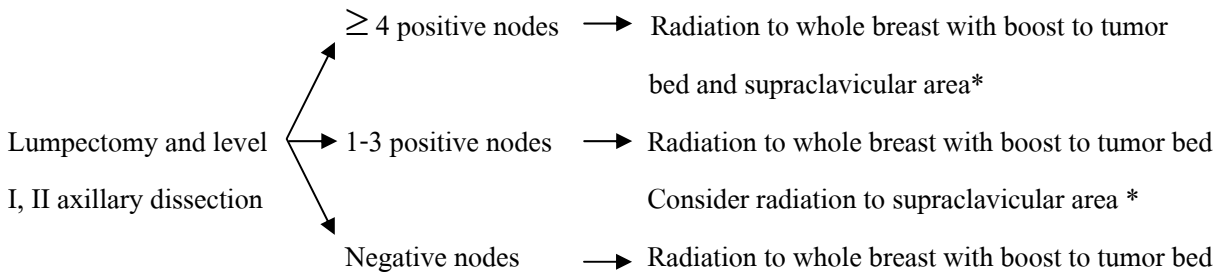
\* Internal mammary node radiation for clinical or pathological nodes positive, otherwise the treatment to the internal mammary field is at the discretion of radiation oncologist.

## 2. Role of Radiotherapy in Conservative Breast Surgery

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า modified radical mastectomy เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งเต้านม แต่ 20 ปีเศษที่ผ่านมา คือตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 มีการศึกษาพบว่า การผ่าตัด breast conserving surgery (BCS) ร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านม ซึ่งเรียกว่า Breast Conserving Therapy (BCS + Radiation = BCT) จะได้ผลการรักษาเท่ากับการทำ mastectomy<sup>(9-16)</sup> แต่หากทำผ่าตัด BCS อย่างเดียวโดยไม่มีการฉายรังสีที่เต้านมร่วมด้วย จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านมสูง 30-40%

โดยทั่ว ๆ ไป แนะนำให้เริ่มรังสีรักษา ภายใน 2-6 สัปดาห์ หลังการทำผ่าตัด แต่หากมีความจำเป็น ต้องให้เคมีบำบัดด้วย สามารถเริ่มรังสีรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว คือประมาณ 4-6 เดือนหลังผ่าตัด

### Locoregional Treatment after BCS



\* If internal mammary nodes are clinically or pathologically positive, radiation should be given, otherwise the treatment to internal mammary field is at the discretion of radiation oncologist.

### 3. Role of Radiation in Ductal Carcinoma in Situ

ปัจจุบัน ประชาชนมีความกระตือรือร้นในการดูแลสุขภาพมากขึ้น การทำ screening mammography ช่วยค้นหาโรคในระยะเริ่มแรก และโรคในระยะก่อนลุกลาม (preinvasive stage) ได้มากขึ้น ดังนั้นในอนาคตอันใกล้จะมีโอกาสพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น non-invasive carcinoma มากขึ้นเรื่อย ๆ

Ductal carcinoma in situ (DCIS) ในระยะเวลาที่ผ่านมาการผ่าตัด mastectomy ถือเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่เป็น palpable lesion ของ DCIS และพบมีอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ประมาณ 1-2% เท่านั้น มีโอกาสพบโรคกระจายไปสู่อวัยวะอื่น ๆ น้อยกว่า 1% แต่ถ้าทำเพียง wide local excision โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น high grade DCIS และมีลักษณะของ comedonecrosis ร่วมด้วย จะมีอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ได้สูงถึง 30-35% การรักษาแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านมเริ่มเป็นที่นิยมและเป็นการรักษามาตรฐานที่ใช้กันแพร่หลายมากขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น DCIS<sup>(17-19)</sup>

### 4. Role of Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer<sup>(20-22)</sup>

คำว่า locally advanced breast cancer อาจมีผู้ให้คำนิยามแตกต่างกันไป แต่โดยรวมมักจะหมายถึงความถึงภาวะต่อไปนี้

1. large tumor > 5 cm (T3)
2. direct skin involvement or underlying chest wall invasion (T4)
3. extensive regional lymph node involvement (N2)
4. tumor considered inoperable but without distant metastasis

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าหากให้การรักษาเฉพาะที่อย่างเดียว 80% ของผู้ป่วยจะเกิดการแพร่กระจายของโรค ตามมาภายหลัง การรักษาในปัจจุบันจะใช้เป็น combined modality therapy โดยใช้ Neoadjuvant Chemotherapy (anthracycline-based chemotherapy) แล้วตามด้วยการผ่าตัดและฉายรังสีบริเวณ chest wall หรือ breast และ supraclavicular node

หากหลังจากการให้ยาเคมีบำบัดแล้วยังไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาให้รังสีปริมาณสูงที่เต้านม และ ต่อมน้ำเหลืองรอบข้าง<sup>(23)</sup>

## 5. Palliative Radiation Therapy For Metastatic Breast Cancer

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายของโรค ก่อให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง รังสีรักษามีบทบาทสำคัญคือ มีประสิทธิภาพที่ดีในการลดอาการทุกข์ทรมานของผู้ป่วย

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

2. การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมสู่สมอง ถ้าเป็น solitary lesion อยู่ในตำแหน่งที่สามารถผ่าตัดได้ โดยง่าย อาจพิจารณาผ่าตัดก่อนออกแล้วตามด้วยการฉายรังสี 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<sup>(26-29)</sup>

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

## 6. Role of Radiation Therapy in Locoregional Recurrence

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่อย่างเดียว จะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ mastectomy กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ BCS มาก่อน โดยกลุ่มที่รับการรักษาแบบ mastectomy ถ้ามีโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ ควรพิจารณาผ่าตัดก่อนมะเร็งออกถ้าสามารถผ่าตัดได้ แล้วตามด้วยการฉายรังสี ถ้าไม่เคยฉายรังสีมาก่อน หรือในกรณีที่เคยฉายรังสีมาก่อนหากพิจารณาแล้วว่าการฉายรังสีซ้ำนั้นปลอดภัยและเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย แต่ถ้าก้อนมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำนั้นไม่สามารถทำการผ่าตัดออกได้ก็ใช้รังสีรักษา<sup>(30-31)</sup> ส่วนผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่เต้านมหลังทำ BCS ก็พิจารณาทำ mastectomy เมื่อให้การรักษาเฉพาะที่เสร็จเรียบร้อยแล้ว ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ควรจะต้องให้ยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัดร่วมด้วย เนื่องจากมีโอกาสเกิดโรคแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่นเกิดขึ้นตามมาสูง<sup>(32-34)</sup>

## 7. Ovarian Castration

กรณีผู้ป่วยต่างจังหวัด หรือคาดว่าผู้ป่วยไม่สามารถติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องหลังผ่าตัดอาจจะไม่ยอมรับการรักษาใด ๆ การหยุดการทำงานของรังไข่โดยการฉายรังสีจะเป็นวิธีการที่ง่ายและสิ้นเปลืองน้อยที่สุด โดยเฉพาะผู้ป่วย premenopause, hormone receptor positive

การฉายรังสีในช่องเชิงกรานขนาด 14 Gy ใน 4 ครั้ง ถึง 20 Gy ใน 5 ครั้ง สามารถหยุดการทำงานของรังไข่ได้ เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาของลำไส้ สามารถขยายเวลาการฉายรังสีเป็น 20 Gy ใน 8 ครั้ง ขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย และภาวะของประจำเดือน ผู้ป่วย paramenopause (ประจำเดือนเริ่มไม่มี) สามารถฉายรังสี 400 cGy เพียงครั้งเดียว<sup>(35)</sup>

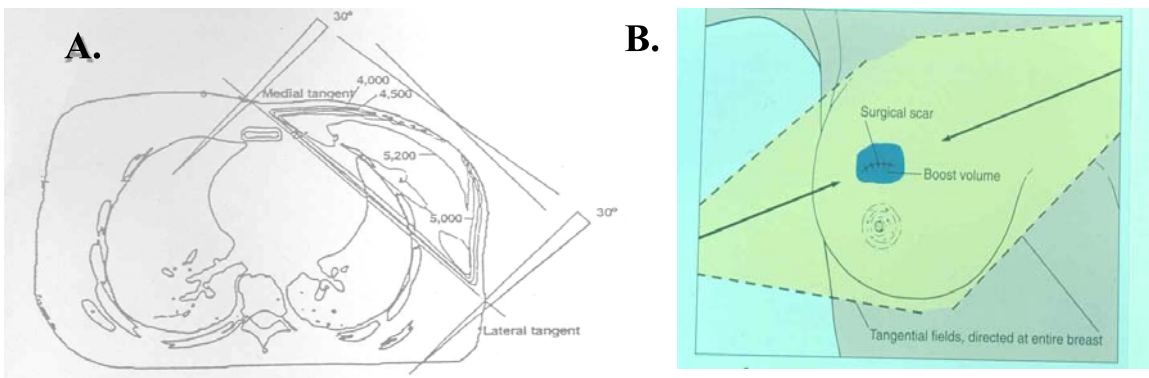
### เทคนิคการฉายรังสี <sup>(36, 37)</sup>

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

ใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น high risk หลังการผ่าตัด mastectomy หรือผู้ป่วยที่ทำ breast conserving surgery โดยการฉายรังสีด้วย medial และ lateral tangential portals โดยครอบคลุม chest wall หรือ เต้านมทั้งเต้า และพยายามให้รังสีถูกเนื้อปอดและหัวใจให้น้อยที่สุด มีขอบเขตของ field ดังนี้

- Upper margin :- ขอบบนของ field อยู่ระดับของขอบล่างของ clavicular head
- Medial margin :- อยู่ที่ midline หรือข้าม midline ไปทางด้านตรงข้ามประมาณ 1 ซม.
- Lateral margin :- ปกติใช้ mid axillary line หรือประมาณ 2 ซม. จากขอบข้างของ palpable breast tissue
- Inferior margin :- 1-2 ซม. ใต้ต่อ infra mammary fold

ปริมาณรังสี 45-50 Gy / 25 F / 5 wks ถ้าเป็น conserving surgery พิจารณา boost ที่ tumor bed เพิ่มอีก 10-20 Gy / 5-10 F



รูปที่ 1 แสดงการฉายรังสีของ Chest wall (A) และ intact breast (B)



## 2. Supraclavicular node field (รูปที่ 2)

เป็นการฉายรังสีเพื่อควบคุมโรคบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่อยู่เหนือและใต้ ต่อกระดูกไหปลาร้า และบางส่วนของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้

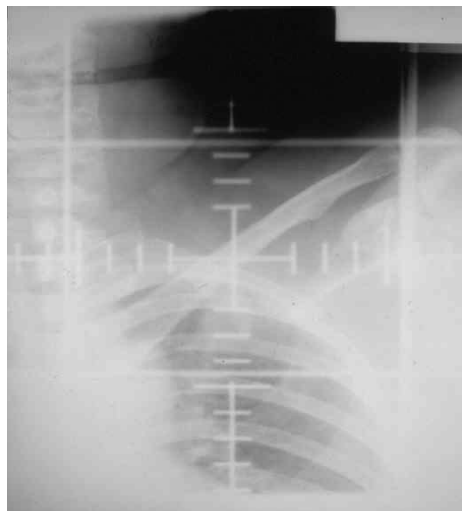
Inferior border :- อยู่ที่ 1<sup>st</sup> หรือ 2<sup>nd</sup> intercostal space ขนานกับ upper margin ของ chest wall field

Medial border :- 1 ซม. จาก midline ขนานขึ้นไปตามขอบในของ sternocleidomastoid muscle ถึงระดับ thyrocricoid groove

Superior border:- ที่ระดับของ thyroid groove

Lateral border :- vertical line ที่ระดับ lateral edge ของ coracoid process เป็นการฉายรังสี กลุ่มเฉพาะ axillary apex และ supraclavicular nodes

ปริมาณรังสีที่ใช้ 45-50 Gy / 25 F / 5 wks



รูปที่ 2 แสดงการฉายรังสี Supraclavicular node field

## 3. Internal mammary node field

พิจารณาฉายรังสีบริเวณ internal mammary node เมื่อพบมี clinical หรือ pathological nodes positive หรือขึ้นกับดุลยพินิจของรังสีรักษาแพทย์

Medial border :- อยู่ที่ midline หรือ 1 ซม. ข้าม midline ไปด้านตรงข้าม

Lateral border :- 5-6 ซม. Lateral ต่อ midline

Inferior border :- ระดับ xiphoid

Superior border :- ขนานกับ inferior border ของ supraclavicular field

ปริมาณรังสีที่ใช้ 45-50 Gy / 25F / 5 wks คิดที่ความลึก 3-4 ซม. 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  $\geq 10$  nodes และพบว่ามี axillary recurrence ได้ 6% ในผู้ป่วยที่มี axillary positive 1-3 node ที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกมา  $\leq 4$  nodes<sup>(38-41)</sup> ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องฉายรังสีบริเวณรักแร้ ยกเว้นแต่ไม่สามารถผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกได้หมด ในกรณีที่มี clinical matted axillary nodes หรือทางพยาธิวิทยารายงานว่ามี extracapsular invasion อาจพิจารณาฉายรังสีที่ axilla ด้วย

## Sequencing of Chemotherapy and Radiotherapy

กรณีที่ต้องการให้การรักษาเสริมทั้งยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาหลังผ่าตัด ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาที่รายงานว่าสามารถให้รังสีรักษาหลังจากให้ยาเคมีบำบัดจนครบแล้ว คือประมาณ 4-6 เดือนหลังผ่าตัด โดยไม่พบมีความแตกต่างในอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่แต่อย่างใด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้รังสีรักษาหลังผ่าตัดทันที (ส่วนใหญ่เริ่มภายใน 6 สัปดาห์หลังผ่าตัด) แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องเป็น **negative resection margins**<sup>42-45</sup>

ถ้าการรักษาเสริมเป็นฮอร์โมนบำบัดสามารถเริ่มการฉายรังสีไปพร้อมกับฮอร์โมนบำบัดได้ทันที<sup>46-47</sup>

## เอกสารอ้างอิง

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, 1984. *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*, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: WB Saunder 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*, 3<sup>rd</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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
47. 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

## แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม

### มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

#### คณะกรรมการผู้จัดทำ

- |                      |                  |
|----------------------|------------------|
| 1. นายแพทย์วิเชียร   | ศรีมนินทร์นิมิต  |
| 2. แพทย์หญิงสาวตรี   | เม่าพิภุฑไพโรจน์ |
| 3. แพทย์หญิงธิดิยา   | ศิริสิงห์        |
| 4. แพทย์หญิงจารุวรรณ | เอกวัลลภ         |
| 5. แพทย์หญิงเอี่ยมแข | สุขประเสริฐ      |

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองในหญิงไทยและเป็นสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสามรองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอด ด้วยวิทยาการและความรู้ในสมัยปัจจุบัน ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแรกสามารถรักษาให้หายขาดได้ในจำนวนที่มากขึ้น ส่วนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจาย แม้จะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่การรักษาด้วยฮอร์โมนและยาเคมีบำบัดก็ให้ผลดีมาก สามารถบรรเทาอาการจากโรคลงได้ ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ช่วยให้มีความคุณภาพชีวิตที่ดี และมีชีวิตรอดอยู่ได้นานกว่ากลุ่มที่รักษาตามอาการ ปัจจุบันมียาใหม่เข้ามาให้เลือกใช้มากมายหลาย ชนิด และส่วนมากมีราคาแพง ทางมะเร็งวิทยาสมาคมฯ จึงได้เสนอแนวทางการรักษา เพื่อให้เกิดความคุ้มค่าในการรักษา สูงสุดเท่าที่พึงกระทำได้ไว้ในแนวทางนี้ ในการใช้ฮอร์โมนและยาเคมีบำบัดแพทย์ผู้รักษาคควรมีความรู้เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดตลอดจนการดูแลเมื่อมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น การรักษามะเร็งเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย ควรได้รับการดูแลจากผู้เชี่ยวชาญแต่ละสาขาร่วมกัน ได้แก่ สาขาศัลยศาสตร์ สาขารังสีรักษา และสาขาอายุรศาสตร์มะเร็ง

### วัตถุประสงค์

เพื่อให้แพทย์ใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้อย่างเหมาะสม มีคุณภาพและมีประสิทธิผล ลด ความสิ้นเปลืองทรัพยากร การปฏิบัติตามแนวทางการรักษานี้ควรเป็นไปโดยความสมัครใจของแพทย์ผู้รักษา และไม่จำเป็น ต้องยึดแนวทางเวชปฏิบัตินี้เป็นแนวทางที่ตายตัวแนวทางเดียว แพทย์ผู้ดูแลอาจพิจารณาเลือกวิธี รักษาอื่น ๆ ได้ตามความ

เหมาะสมในคนไข้แต่ละราย

### คุณภาพของหลักฐาน (Quality or strength of evidence)

ระดับ A หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ randomized controlled clinical trials ที่ดำเนินการอย่างเหมาะสมหรือหลักฐานที่ได้จาก randomized controlled clinical trials

ระดับ B หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ controlled clinical studies หรือหลักฐานที่ได้จาก controlled clinical studies เช่น non-randomized controlled trials, cohort studies, case-control studies, cross sectional studies ที่ดำเนินการอย่างเหมาะสม หรือจาก randomized controlled clinical trials ที่ดำเนินการไม่เหมาะสม

ระดับ C หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ descriptive studies

ระดับ D หมายถึงหลักฐานที่ได้จากความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจากไม่มีหลักฐานจากผล งานการวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับเรื่องนั้นๆ

### ระดับคำแนะนำ (Grade of recommendation)

1A ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง คำแนะนำดังกล่าวสามารถนำไปใช้ได้กับผู้ป่วยส่วนมากในแทบทุกสถานการณ์

1B ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง คำแนะนำดังกล่าวควรจะนำไปใช้กับผู้ป่วยส่วนมากได้

1C ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง คำแนะนำดังกล่าวน่าจะนำไปใช้กับผู้ป่วยส่วนมากได้



**1D** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับต่ำ หากไม่จำเป็น ไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้

**0A** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมจะปฏิบัติตามคำแนะนำดังกล่าวหรือไม่ ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ

**0B** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง หากไม่จำเป็น ไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้

**0C** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับต่ำ หากไม่จำเป็น ไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้

**0D** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับต่ำ หากไม่จำเป็น ไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้

**แนวทางการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาฮอร์โมนและ / หรือยาเคมีบำบัด (Adjuvant systemic therapy)**

จุดประสงค์ของการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมระยะแรก คือการรักษาเพื่อเพิ่มอัตราการหายขาด เพิ่มระยะเวลา การปลอดโรค และระยะเวลาของการมีชีวิตอยู่ การรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมระยะแรก คือการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเรียบร้อยแล้ว และไม่มีก้อนมะเร็งเหลือตกค้าง การใช้ยาต่างๆ เพื่อรักษาเสริมจึงจำเป็นต้องพิจารณาถึง ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับในอนาคต เปรียบเทียบกับผลข้างเคียงของยาที่จะเกิดขึ้น ปัจจุบันแนวโน้มของการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมจะพยายามเลือกการรักษาจำเพาะตามลักษณะของเนื้องอก และการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยแต่ละคนมากขึ้น จุดประสงค์เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ที่สำคัญมากในปัจจุบันคือการพิจารณาความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนในผู้ป่วยแต่ละคน ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1 การประเมินความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนในผู้ป่วยแต่ละราย (assessment of endocrine responsiveness)**

กลุ่มผู้ป่วยแบ่งตามการตอบสนองทางฮอร์โมน	คำจำกัดความ	คำอธิบายเพิ่มเติม
Endocrine responsive	ผู้ป่วยที่ทั้ง ER และ PgR positive	ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์สูงสุดจากการรักษาทางฮอร์โมน และสามารถที่จะพิจารณาการรักษาทางฮอร์โมนเพียงอย่างเดียวเป็นการรักษาเสริมได้
Endocrine response uncertain	หมายถึงผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งต่อไปนี้ <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ER + แต่ PgR –</li> <li>2. low level of hormone receptor (&lt;10% of cell positive)</li> <li>3. ผู้ป่วยที่มี <b>HER2 positive</b></li> <li>4. ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองจำนวนมาก &gt;= 4 ต่อมน</li> </ol>	ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ประโยชน์จากการรักษาทางฮอร์โมนจริงแต่อาจได้ไม่เต็มที่ ดังนั้นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดของผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจจะพิจารณาทั้งการรักษาทางเคมีบำบัดและการรักษาทางฮอร์โมน
Endocrine non-responsive	ผู้ป่วยที่ทั้ง ER และ PgR negative	ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้รับประโยชน์จากการรักษาทางฮอร์โมน ควรใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวในการรักษาเสริม

\*หมายเหตุ      ลักษณะของมะเร็งที่เป็น Hormone receptor positive ก็ต้องข้อมติลักษณะ nuclear staining และมากกว่าร้อยละ 10 ของเซลล์มะเร็งทั้งหมดขึ้นไป

จากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มตามความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 คำจำกัดความของความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ

**Risk category**

**Low risk**

ผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และมีคุณสมบัติครบทุกอย่างต่อไปนี้

1. pT  $\leq$  2 cm และ
2. Histology grade 1 tumor และ
3. ไม่มี peritumoral vascular invasion และ
4. HER 2 negative และ
5. อายุ  $\geq$  35 ปี

**Intermediate risk**

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง แต่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

1. pT  $>$  2 cm หรือ
2. Histology grade 2-3 หรือ
3. มี peritumoral vascular invasion หรือ
4. HER 2 positive หรือ
5. อายุ  $<$  35 ปี

2. ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง 1 – 3 ต่อมน้ำ และ HER 2 negative

**High risk**

ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง 1 – 3 ต่อมน้ำ แต่มี HER 2 positive หรือ

ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ต่อมน้ำ

หมายเหตุ : ผู้ป่วยที่เป็นความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk) ประกอบไปด้วยทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง สถานภาพการแสดงออกของยีน HER2 ต้องทำในห้องปฏิบัติการที่ผ่านการรับรองคุณภาพ โดยใช้นิยามมาตรฐานของทั้ง IHC และ FISH test

จากนั้นให้นำทั้งความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนและความเสี่ยงของผู้ป่วยในการกลับเป็นซ้ำมาพิจารณาวิธีการรักษาเสริมหลังผ่าตัด รายละเอียดดังตารางที่ 3

### ตารางที่ 3 ทางเลือกในการพิจารณาการรักษาเสริมหลังผ่าตัด

Risk category	Endocrine responsive	Endocrine response uncertain	Endocrine non-responsive
Low risk	ET Nil <sup>a</sup>	ET Nil <sup>a</sup>	Not applicable
Intermediate risk	ET alone or CT then ET <sup>b</sup>	CT then ET <sup>b</sup> ET alone <sup>c</sup>	CT <sup>d</sup>
High risk	CT then ET <sup>b</sup>	CT then ET <sup>b</sup>	CT

<sup>a</sup> เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาทางฮอร์โมนอย่างใดอย่างหนึ่ง เช่น มีประวัติการอุดตันของหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดหัวใจเป็นต้น

<sup>b</sup> มีข้อมูลแน่ชัดว่าการให้การรักษาทางฮอร์โมนด้วย tamoxifen ควรให้หลังจากที่รักษาทางเคมีบำบัดเสร็จ

<sup>c</sup> การให้เฉพาะการรักษาทางฮอร์โมนอาจพิจารณาในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่เหมาะสมหรือเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลข้างเคียงเนื่องจากยาเคมีบำบัด หรือในผู้ป่วยที่มีลักษณะแสดงชัดเจนว่าได้ประโยชน์เต็มที่จากการรักษาด้วยฮอร์โมน เช่นผู้ป่วยที่มี strong ER positive หรือในผู้ป่วยที่ ER negative แต่ PgR positive

<sup>d</sup> ควรพิจารณาเมื่อขนาดของก้อนมะเร็ง  $\geq 1$  ซม.

Abbreviations : CT = chemotherapy, ET = endocrine therapy, Nil = no further treatment

หมายเหตุ : การรักษาในอันดับแรกเป็นการรักษาที่แนะนำให้พิจารณาก่อน ส่วนการรักษาในอันดับที่สองเป็นทางเลือกในกรณีที่ไม่สามารถให้การรักษาที่แนะนำเป็นอันดับแรกได้

รายละเอียดในการให้การรักษาเสริมหลังผ่าตัดทั้งเคมีและฮอร์โมนตามความเสี่ยง ความสามารถในการตอบสนองทางฮอร์โมน และสถานะภาพของประจำเดือน ดังตารางที่ 4, 5 และ 6

### ตารางที่ 4 รายละเอียดการรักษาเสริมในผู้ป่วย endocrine responsive

Risk group	Endocrine responsive	
	Pre-menopausal	Postmenopausal
Low risk	Tam or Nil <sup>a</sup>	Tam or Nil <sup>a</sup> AI <sup>b</sup>
Intermediate risk	CT then Tam <sup>c</sup> or Tam +/- OFS or OFS <sup>d</sup>	Tam or AI or CT then Tam <sup>c</sup> or CT then AI <sup>c</sup>
High risk	CT then Tam	CT then Tam or CT then AI

<sup>a,b</sup> เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาทางฮอร์โมนด้วย tamoxifen

<sup>c</sup> การใช้เคมีบำบัดเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาตามความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนในผู้ป่วยที่ความเสี่ยงไม่มากและตอบสนองดีต่อการรักษาทางฮอร์โมน เช่น มี high level of expression of hormonal receptor อาจพิจารณาเฉพาะการรักษาทางฮอร์โมนเพียงอย่างเดียวได้

<sup>d</sup> การใช้ OFS ด้วย GnRH analog มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาเคมีบำบัดและอาจพิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาทางฮอร์โมนด้วย tamoxifen ได้หรือผู้ป่วยไม่ต้องการ ในประเทศไทยวิธีที่แนะนำในการทำ OFS คือ การทำการผ่าตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างหรือใช้รังสีรักษา

Abbreviation : Tam = tamoxifen, OFS = ovarian function suppression, CT = chemotherapy, AI = aromatase inhibitor

หมายเหตุ : การรักษาในอันดับแรกเป็นการรักษาที่แนะนำให้พิจารณาก่อน ส่วนการรักษาในอันดับที่สองเป็นทางเลือกในกรณีที่ไม่สามารถให้การรักษาที่แนะนำเป็นอันดับแรกได้

#### ตารางที่ 5 รายละเอียดการรักษาเสริมในผู้ป่วย endocrine response uncertain

Risk group	Endocrine response uncertain	
	Pre-menopausal	Postmenopausal
Low risk	Tam or Nil <sup>a</sup>	Tam or AI or Nil <sup>b</sup>
Intermediate risk	CT <sup>c</sup> then Tam <sup>d</sup>	CT then AI or CT then Tam
	Tam +/- OFS	TAM or AI alone
High risk	CT <sup>c</sup> then Tam <sup>d</sup>	CT then AI or CT then Tam

<sup>a,b</sup> เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการรักษาทางฮอร์โมนด้วย tamoxifen หรือยากกลุ่ม AI

<sup>c</sup> การใช้เคมีบำบัดเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาตามความสามารถในการตอบสนองต่อการรักษาทางฮอร์โมนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่แน่ใจในการตอบสนองทางฮอร์โมน การใช้เคมีบำบัดถือว่าการรักษาที่เหมาะสม

<sup>d</sup> tamoxifen ควรให้หลังจากรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดจบสิ้นแล้ว

#### ตารางที่ 6 รายละเอียดการรักษาเสริมในผู้ป่วย endocrine non-responsive

Risk group	Endocrine non-responsive
	both pre-menopausal and post-menopausal
Low risk	Not applicable
Intermediate risk	CT <sup>a</sup>
High risk	CT

<sup>a</sup> ควรพิจารณาเมื่อขนาดของก้อนมะเร็ง > 1 ซม.

## 1. การรักษาเสริมด้วยวิธีการทางฮอร์โมน (adjuvant hormonal therapy)

การเลือกใช้ฮอร์โมนในการรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านมนั้น ผู้ป่วยต้องมีการแสดงออกของตัวรับทางฮอร์โมนบนผิวเซลล์ได้แก่ estrogen receptor (ER) และ / หรือ progesterone receptor (PgR) เป็นผลบวก สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ทราบผล ER และ PgR อาจพิจารณาให้ฮอร์โมนเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 50 ปี หรืออยู่ในวัยหมดประจำเดือน กรณีที่จะใช้ Aromatase inhibitor (AI) ควรต้องมี hormone receptors เป็นผลบวกเท่านั้น

การรักษาเสริมด้วยฮอร์โมน tamoxifen เป็นยาที่ใช้มายาวนานและมีข้อมูลมาก ส่วน Ovarian function suppression โดยการฉายรังสีรักษาหรือการผ่าตัดรังไข่หรือใช้ยาในกลุ่ม GnRH หรือ LHRH agonist (ในประเทศไทยแนะนำให้ใช้การผ่าตัดรังไข่หรือการฉายรังสีที่รังไข่ทั้งสองข้าง) เป็นวิธีการรักษาด้วยฮอร์โมนที่นำมาใช้ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน ปัจจุบันมีข้อมูลมากขึ้น เกี่ยวกับ Aromatase inhibitors (AI) ในการรักษาเสริมด้วยฮอร์โมนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกในวัยหมดประจำเดือน

### 1.1 Tamoxifen

1.1.1 ผู้ป่วยที่มี hormone receptor เป็นผลบวกหรือไม่ทราบผล hormone receptor พบว่าการให้ tamoxifen เป็นการรักษาเสริมนาน 5 ปี สามารถลด อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคและอัตราการตายได้ 41% และ 34% ตามลำดับ<sup>(2)</sup> จาก overview analysis ล่าสุดพบว่า tamoxifen สามารถลดอัตราเสี่ยงของการกลับมาของโรคที่ 15 ปี โดยมี absolute reduction 11.8% และลดอัตราเสี่ยงของการการตายของโรคที่ 15 ปี โดยมี absolute reduction 9.2%<sup>(44)</sup> ประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ tamoxifen ไม่ขึ้นอยู่กับอายุหรือสถานภาพการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง จึงแนะนำให้ใช้เป็นการรักษาเสริม ในผู้ป่วยที่มี hormone receptor เป็นผลบวก โดยสามารถใช้ได้ทั้งผู้ป่วยก่อนและหลังหมดประจำเดือน

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

1.1.2 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและ hormone receptor เป็นผลลบ พบว่าการให้ tamoxifen ไม่มีประโยชน์ จากการ ศึกษาแบบ randomized controlled trials ในผู้ป่วย high risk และ node negative ซึ่งรักษาด้วย chemotherapy ± tamoxifen พบว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen มี 5-year disease-free survival ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ tamoxifen (83% vs 86%)<sup>(3)</sup> จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

1.1.3 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและ hormone receptor เป็นผลบวก พบว่าการให้ tamoxifen นาน 5 ปีในผู้ป่วยทั้ง node negative หรือ node positive สามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดที่ 10 ปี เท่ากับ 5.6% และ 10.9% ตามลำดับ<sup>(2)</sup> จึงแนะนำให้ใช้ tamoxifen เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

#### 1.1.4 ขนาดยา tamoxifen และระยะเวลาที่ใช้

ขนาดของยา tamoxifen ที่แนะนำให้ใช้คือขนาด 20 mg ต่อวัน<sup>(4)</sup> จากผลการศึกษา ของ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) โดยวิธี meta-analysis และ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 พบว่าระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษาด้วย tamoxifen คือ 5 ปี<sup>(5,6)</sup>

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

#### 1.1.5 การให้ฮอร์โมนร่วมกับเคมีบำบัด

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี hormone receptors เป็นบวก หลังจากที่ได้รับ adjuvant chemotherapy แล้ว ควรให้ tamoxifen รักษาเสริมด้วย<sup>(7,8)</sup>

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

### 1.2. Ovarian ablation

Ovarian ablation เป็นการรักษาด้วยฮอร์โมนอีกวิธีหนึ่งโดยการหยุดการทำงานของรังไข่ เพื่อลดระดับ estrogen ในร่างกายด้วยการผ่าตัดรังไข่ออกหรือฉายรังสีที่รังไข่ หรือโดยการรักษาด้วยยา gonadotropin-releasing hormone (GnRH) หรือ luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) วิธีหลังนี้ เรียกว่า medical ovarian ablation

Ovarian ablation ได้ถูกนำมาใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี เนื่องจากการศึกษา randomized controlled trials ในผู้ป่วยหญิงอายุ > 50 ปี พบว่าการทำ ovarian ablation ไม่มีผลทำให้ recurrence free survival และ overall survival เพิ่มขึ้น<sup>(9)</sup> ขณะที่การทำ ovarian ablation ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน สามารถลดอัตราการตายได้ 6.3% หลังจากติดตามผู้ป่วยนาน 15 ปี<sup>(9)</sup> ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วยอาจมีผลทางอ้อมไปยับยั้งการทำงานของรังไข่ แนวทางการใช้ ovarian ablation ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีดังนี้

1.2.1. ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มี hormone receptors เป็นผลบวกและไม่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย การทำ ovarian ablation สามารถลดอัตราการกลับมาของโรค 12.2% ที่ 10 ปี และ 13.3% ที่ 15 ปี และอัตราการตายลดลง 8.3% ที่ 10 ปี และ 10.4 % ที่ 15 ปี<sup>(10)</sup> จาก overview analysis ปีค.ศ. 2000 พบว่ามี absolute reduction ของอัตราเสี่ยงของการกลับมาของโรคและการตายที่ 15 ปี เป็น 4.3% และ 3.2% ตามลำดับ<sup>(44)</sup> นอกจากนั้นยังมีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาเสริมระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดด้วย cyclophosphamide / methotrexate / 5-FU (CMF) กับ ovarian ablation ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มี hormone receptors เป็นผลบวก พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการอยู่รอดไม่แตกต่างกัน<sup>(11)</sup> การศึกษาในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน และกำลังจะหมดประจำเดือน (perimenopausal) โดยการให้การ รักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (CMF regimen) เปรียบเทียบกับ

ovarian ablation ร่วมกับการให้ยา tamoxifen ก็พบว่า อัตรา การอยู่รอดทั้ง disease-free และ overall survival ของ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันเช่นกัน<sup>(12)</sup>

ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ ovarian ablation อย่างเดียว หรือร่วมกับยา tamoxifen ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มี hormone receptors เป็นผลบวก และผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

1.2.2. ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย จากการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย สอง กลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด CMFP ± surgical oophorectomy พบว่ากลุ่มที่ได้ oophorectomy ร่วมด้วย ไม่ได้มี อัตราการอยู่รอดเพิ่มขึ้น<sup>(13)</sup> จึงไม่แนะนำให้ใช้ ovarian ablation ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

### 1.3 Aromatase inhibitors

ในปัจจุบันมีข้อมูลแบบสุ่มในการใช้ AI เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนที่มี ผล hormone receptor เป็นบวกอยู่ 5 การศึกษา คือ ATAC<sup>(14,15,36)</sup>, IES<sup>(37,38)</sup>, ABCSG/ARNO<sup>(39)</sup>, ITA<sup>(40)</sup>, MA17<sup>(41,42)</sup> และ BIG-1-98<sup>(43)</sup> โดยสามารถแบ่งการศึกษาดังกล่าวออกตามรูปแบบของการใช้ AI ได้สามรูปแบบ ดังต่อไปนี้

1. Upfront AI คือการใช้ AI เป็นการรักษาเสริมตั้งแต่ต้นทดแทน tamoxifen มีสองการศึกษาสำคัญคือ ATAC trial และ BIG-1-98 trial ATAC trial เป็นการศึกษาแรกและมีการติดตามผลเป็นระยะเวลายาวนานที่สุด เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ anastrozole เป็นเวลา 5 ปี กับ Tamoxifen 5 ปี เป็นการรักษาเสริมใน ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนที่มีผล hormone receptor เป็นบวก จากการติดตามโดยเฉลี่ยนาน 68 เดือน พบว่า กลุ่มที่ได้ anastrozole มี disease-free survival (DFS) และ time to recurrence ดีกว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen ตลอดจนอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมข้างตรงข้ามลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อัตรการรอดชีวิตไม่ แตกต่างกัน ส่วน BIG 1-98 เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการใช้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปีกับการใช้ letrozole 5 ปี หรือ tamoxifen 2 ปี แล้วตามด้วย letrozole 3 ปี หรือ letrozole 2 ปี แล้วตามด้วย tamoxifen 3 ปี มีการรายงานผลการรักษาโดยเฉลี่ย 25.8 เดือนเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ letrozole ตั้งแต่เริ่มต้นกับกลุ่มที่ได้ tamoxifen ตั้งแต่เริ่มต้น (primary core analysis) พบว่ากลุ่มที่ได้ letrozole ตั้งแต่ต้น มี DFS ดีกว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ในแง่ของการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน<sup>(43) (36)</sup>

2. Switching AI คือใช้ AI หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาเสริมด้วย tamoxifen แล้วเป็นเวลา 2-3 ปี ใน กลุ่มนี้มีการศึกษาที่สำคัญ 4 การศึกษา IES trial เป็นการศึกษาที่มีผู้ป่วยในการศึกษามากที่สุดและติดตามผล ยาวนานที่สุด ใช้ exemestane เป็น switching AI ส่วน ABCSG/ARNO และ ITA เป็นการศึกษาที่มีผู้ป่วยใน การศึกษาน้อยกว่าและใช้ anastrozole เป็น switching AI โดยมีการติดตามโดยเฉลี่ย 37.4 เดือนใน IES trial 28 เดือน ใน ABCSG/ARNO trial และ 36 เดือนใน ITA trial พบว่า การใช้ sequential หรือ switching AI มี DFS



ดีกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกการศึกษา ในแง่ของการรอดชีวิตนั้นในการศึกษา IES trial ที่รายงานล่าสุดพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ ER positive และ unknown การเปลี่ยนมาใช้ exemestane มีอัตราการรอดชีวิตที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนการศึกษาแบบ switching ที่ใช้ anastrozole หลังจากใช้ tamoxifen 2-3 ปี มีการศึกษาแบบ meta-analysis รวมการศึกษา ABCSG/ARNO และ ITA trial ทำให้จำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็น 4000 คน พบว่าการใช้ switching AI ลดอัตราการตายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน<sup>(44)</sup>

3. Extended adjuvant therapy คือใช้ tamoxifen ในระยะเวลามาตรฐานคือ 5 ปีจนครบก่อน หลังจากนั้นให้การรักษาต่อด้วย AI อีกเป็นเวลา 5 ปี ในกลุ่มนี้มีการศึกษาสำคัญคือ MA-17 trial ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการใช้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปีกับการใช้ tamoxifen 5 ปี แล้วตามด้วย letrozole 5 ปี จากการติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2.5 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปีแล้วตามด้วย letrozole 5 ปี มี DFS ดีกว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ในแง่ของการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่จาก subgroup analysis พบว่ากลุ่มที่โรคกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมีการรอดชีวิตเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(41,42)</sup>

สมาคมมะเร็งแห่งสหรัฐอเมริกา (ASCO) ได้ออกข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ AI เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนที่มีผล hormone receptor เป็นบวกซึ่งได้รายงานในปลายปี 2004 ข้อแนะนำคือการรักษาเสริมที่ดีที่สุดในปัจจุบันในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนที่มีผล hormone receptor เป็นบวกควรมีการใช้ AI ร่วมด้วยเนื่องจากช่วยลดการกลับมาของโรคและเริ่มมีข้อมูลสนับสนุนเรื่องการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น สามารถใช้ AI เป็นตัวเริ่มต้นแทนที่ tamoxifen ได้ในกรณีที่มีข้อห้ามในการใช้ tamoxifen หรือทนต่อ tamoxifen ไม่ได้ หรืออาจใช้ AI ในลักษณะ switching หรือ extended adjuvant therapy<sup>(16)</sup>

คำจำกัดความของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนคือ 1. อายุ > 60 ปี 2. อายุ < 60 ปีและระดูหมดไปเองตามธรรมชาติ 1 ปีขึ้นไปโดยผู้ป่วยต้องไม่ได้รับเคมีบำบัด, tamoxifen หรือ GnRH analogue และระดับของ FSH, estradiol อยู่ในเกณฑ์วัยหมดประจำเดือน 3. มีประวัติผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้าง

1.3.1 แนะนำให้ใช้ AI เฉพาะในวัยหมดประจำเดือน ที่มีผล hormone receptor เป็นบวกเท่านั้น โดยอาจพิจารณาใช้ 1. แทน tamoxifen ตั้งแต่เริ่มแรกเป็นเวลา 5 ปี โดยเฉพาะในรายที่มีข้อห้ามหรือทนต่อ tamoxifen ไม่ได้ หรือ 2. อาจใช้ tamoxifen ก่อน 2-3 ปี แล้วตามด้วย AI 2-3 ปีจนครบ 5 ปี หรือ 3. ใช้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปี แล้วตามด้วย AI ต่ออีก 5 ปี โดยเฉพาะในกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมาได้แก่กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง

ระดับคำแนะนำ:	ระดับ 1
คุณภาพหลักฐาน:	ระดับ A

## 2. Adjuvant chemotherapy

การใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก พบว่ามีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านม โดยไม่ขึ้นกับระยะของโรคว่า จะเป็นระยะ node negative หรือ node positive วัยของผู้ป่วยว่าจะเป็นวัยก่อนหรือหลังหมดประจำเดือน และสถานภาพ ของ hormone receptors ในก้อนมะเร็งว่าเป็นผลบวกหรือผลลบ ข้อมูลดังกล่าวได้มาจาก meta-analysis โดย Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ในปี ค.ศ. 2000<sup>(17)</sup>

ซึ่ง วิเคราะห์ข้อมูล ที่รวบรวมจากการศึกษาทั้งหมด 47 การศึกษาที่เปรียบเทียบแบบสุ่มตัวอย่างระหว่างการให้ combination chemotherapy และการไม่ให้ chemotherapy พบว่า adjuvant chemotherapy สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำของมะเร็ง (reduction in annual odds of recurrence) = 23.5% และลดความเสี่ยงของการตายจากมะเร็ง (reduction in annual odds of death) = 15% ผู้หญิงอายุน้อยกว่า 50 ปี จะได้ประโยชน์มากกว่าผู้หญิงอายุ 50-69 ปี โดยมี absolute improvement ที่ 15 ปี ของ relapse-free survival 12% ในผู้หญิงที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และ 4% ในผู้หญิงที่อายุ 50-69 ปี และมี absolute improvement ที่ 15 ปี ของ overall survival เป็น 10% และ 3% ในกลุ่มดังกล่าว ตามลำดับ<sup>(44)</sup> นอกจากนี้ meta-analysis ข้างต้น ยังมีข้อมูลจาก randomized controlled trials อีก 4 การศึกษา<sup>(18,19,20,21)</sup> ซึ่งสนับสนุนว่าการให้ adjuvant chemotherapy เพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด ทั้ง disease-free survival และ overall survival ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

**2.1. แนะนำการให้ adjuvant chemotherapy ในส่วนใหญของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกภายหลังการผ่าตัด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น endocrine non-responsive ที่มีขนาด > 1 cm ไม่ว่าจะ เป็น intermediate หรือ high risk และในผู้ป่วย endocrine response uncertain ที่เป็น high risk ส่วนใน endocrine response uncertain ที่เป็นเพียง intermediate risk การใช้ adjuvant chemotherapy ควรพิจารณาตามความเหมาะสมโดยคำนึงถึงประโยชน์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่เป็น endocrine responsive disease ควรใช้เคมีบำบัดในผู้ป่วย high risk ส่วนผู้ป่วย intermediate risk อาจพิจารณาเลือกใช้เป็นรายๆไป**

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ข้อมูลของการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy มีจำกัดที่จะสรุป ได้ว่า การรักษาดังกล่าวมีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด (overall survival)<sup>(17)</sup> ผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะได้รับประโยชน์จากการได้รับ adjuvant chemotherapy คล้ายคลึงกับในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 70 ปี อย่างไรก็ตาม ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียง จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ให้ในขนาดมาตรฐานที่แนะนำ<sup>(20)</sup> รวมทั้งภาวะหรือโรคอื่น ๆ นอกจากมะเร็งที่อาจเป็น สาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยในวัยนี้ร่วมด้วยในการพิจารณาการแนะนำการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ C

### **ชนิด ระยะเวลา และขนาดของยาเคมีบำบัด (regimen, duration and dosage of adjuvant chemotherapy)**

ข้อมูลจาก meta-analysis โดย EBCTCG<sup>(17)</sup> พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดโดยใช้ยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปเป็นจำนวน 4-6 ครั้ง หรือเป็นระยะเวลา 3-6 เดือนเพียงพอในแง่การเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก การเลือก ใช้ยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยาในกลุ่ม anthracyclines ได้แก่ doxorubicin, epirubicin สามารถเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาเคมีบำบัดที่ไม่มียาในกลุ่ม anthracyclines อยู่ด้วย โดย anthracycline-containing regimens สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำ

ของมะเร็ง (reduction in annual odds of recurrence) = 11% และลดความเสี่ยงของการตายจากมะเร็ง (reduction in annual odds of death) = 16% เมื่อเปรียบเทียบกับ nonanthracycline-containing regimens<sup>(17)</sup> และได้ประโยชน์ทั้งผู้ป่วยที่อายุน้อยและอายุมากกว่า 50 ปี

การเพิ่มขนาดของยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูงกว่าขนาดมาตรฐานทั้ง cyclophosphamide (ในขนาดที่มากกว่า 600 mg/m<sup>2</sup>/cycle)<sup>(26,27)</sup> หรือ doxorubicin (ในขนาดที่มากกว่า 60 mg/m<sup>2</sup>/cycle)<sup>(28)</sup> ร่วมกับการใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) พบว่าไม่ช่วยเพิ่มทั้ง disease-free survival และ overall survival

## 2.2 ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูงกว่าขนาดมาตรฐานในการให้ adjuvant chemotherapy

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

การใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการใช้ bone marrow transplantation หรือ stem cell support ใน adjuvant setting ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเป็นซ้ำของมะเร็ง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ axillary nodes ตั้งแต่ 10 nodes ขึ้นไป จากการศึกษารandomized controlled trials 3 การศึกษา<sup>(29,30,31)</sup> พบว่าไม่ช่วยเพิ่มทั้ง disease-free survival และ overall survival มีเพียงหนึ่งการศึกษา<sup>(32)</sup> ซึ่งเป็น randomized controlled trial ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ axillary nodes ตั้งแต่ 4 nodes ขึ้นไป พบว่า ไม่มีความแตกต่างของทั้ง relapse-free survival และ overall survival ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดมาตรฐาน และในขนาดสูงร่วมกับการใช้ stem cell rescue แต่ใน planned subgroup analyses ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า การใช้ high-dose chemotherapy with stem cell rescue มีแนวโน้มที่จะช่วยเพิ่ม relapse-free survival ในผู้ป่วยที่มีการกระจายของ มะเร็งไปที่ axillary nodes ตั้งแต่ 10 nodes ขึ้นไป (p = 0.05)

## 2.3 ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการใช้ bone marrow transplantation หรือ stem cell support ในการให้ adjuvant chemotherapy

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

การใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes ได้แก่ paclitaxel, docetaxel ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดที่ได้ผลดีในการรักษา มะเร็ง เต้านมระยะแพร่กระจาย สำหรับใน adjuvant setting ในปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษารandomized controlled trials 8 การศึกษาที่ศึกษาถึงการให้ adjuvant taxanes เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจาย ไปยังต่อมน้ำเหลือง ดังนี้

1. การศึกษาของกลุ่ม Cancer And Leukemia Group B (CALGB 9344)<sup>(28)</sup> ที่รายงานข้อมูลหลังสุดว่า การให้ adjuvant paclitaxel x 4 cycles หลังจากที่ได้รับ AC regimen x 4 cycles เมื่อเทียบกับการให้ adjuvant AC regimen x 4 cycles มีผลช่วยเพิ่ม absolute benefit ของ disease-free survival และ overall survival ที่ 5 ปี เท่ากับ 5% และ 3% ตามลำดับ โดยมี 5-year disease-free survival เป็น 70% vs. 65% และ 5-year overall survival เป็น 80% vs. 77% และประโยชน์ที่ได้รับจากการให้ paclitaxel มีอยู่เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มี hormone receptors เป็นผลลบ และไม่ได้รับยา tamoxifen ร่วมด้วย

2. การศึกษาของกลุ่ม National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-28) ที่รายงาน ข้อมูลล่าสุด<sup>(33)</sup> หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) ถึง 67 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ adjuvant paclitaxel x 4 cycles ภายหลังจากที่ได้รับ AC regimen x 4 cycles เมื่อเทียบกับการให้ adjuvant AC regimen x 4 cycles มี 5-year disease-free survival ที่ดีกว่า (76% vs. 72%) แต่ยังไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของ overall survival (85% vs. 85%) ประโยชน์ที่ได้เกิดทั้งในกลุ่มที่มี ER เป็นผลบวก และเป็นผลลบ

3. การศึกษาของกลุ่ม Breast Cancer International Research Group (BCIRG 001)<sup>(34)</sup> ที่เปรียบเทียบ ระหว่างการให้ docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide (TAC) x 6 cycles กับ 5-FU / doxorubicin / cyclophosphamide (FAC) x 6 cycles หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) 55 เดือน พบว่า กลุ่มที่ได้รับ TAC มี 5-year disease-free survival (75% vs. 68%) และ overall survival (87% vs. 81%) ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลช่วยเพิ่ม absolute benefit ของ disease-free survival และ overall survival ที่ 5 ปี เท่ากับ 7% และ 6% ตามลำดับ และประโยชน์ที่ได้เกิดทั้งในกลุ่มที่มี ER เป็นผลบวก และเป็นผลลบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี node positive 1-3 nodes พบว่ามี disease-free และ overall survival ที่ดีกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มี node positive > 4 nodes นอกจากนี้ TAC regimen ยังมีผลข้างเคียงมากกว่า FAC ในด้าน febrile neutropenia ซึ่งสูงถึง 24.7% แม้ว่าจะมีการใช้ prophylactic antibiotic ในกลุ่มที่ได้ TAC regimen

4. การศึกษาของ PACS01<sup>(47)</sup> ที่เปรียบเทียบ ระหว่างการให้ 5-FU / Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> / cyclophosphamide (FEC100) x 6 cycles กับ FEC100 x 3 cycles แล้วตามด้วย docetaxel x 3 cycles หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) 59.7 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ FEC100 x 3 cycles แล้วตามด้วย docetaxel x 3 cycles มี 5-year disease-free survival (78.3% vs. 73.2%) และ overall survival (90.7% vs. 86.7%) ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลช่วยเพิ่ม absolute benefit ของ disease-free survival และ overall survival ที่ 5 ปี เท่ากับ 5% และ 4% ตามลำดับ และประโยชน์ที่ได้เกิดเฉพาะในผู้หญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และในผู้ป่วยที่มี node positive 1-3 nodes โดยพบว่ามี disease-free survival ที่ดีกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 50 ปีและ ในผู้ป่วยที่มี node positive  $\geq$  4 nodes

5. การศึกษาของกลุ่ม Cancer And Leukemia Group B (CALGB 9741)<sup>(35)</sup> เป็นการศึกษาถึงการให้ยาเคมีบำบัดในลักษณะที่เพิ่ม dose density โดยให้ยาในระยะห่างที่สั้นกว่า คือ ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับการใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยัง ต่อมน้ำเหลือง เปรียบเทียบกับการให้ยาในระยะห่างมาตรฐาน คือ ทุก 3 สัปดาห์ จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า ที่ระยะเฉลี่ยของการติดตามผู้ป่วย (median follow-up) ที่ 3 ปี ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุก 2 สัปดาห์ มี 4-year disease-free survival (82% vs. 75%) และ overall survival (92% vs. 90%) ที่ดีกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุก 3 สัปดาห์ (risk ratio = 0.74 และ 0.69 ตาม ลำดับ) รายงานล่าสุดจากการติดตามผล 6.5 ปี พบว่า dose-dense treatment มี DFS เพิ่มขึ้น (HR = 0.75; p=0.012) และมี OS เพิ่มขึ้น แต่ความแตกต่างน้อยลงมากเมื่อเทียบกับรายงานครั้งแรก (HR=0.85; p=0.049)<sup>(56)</sup> และการใช้ยาสูตรนี้ต้อง คำนึงถึงค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นอย่างมากจากการใช้ G-CSF ร่วมด้วยในการที่จะแนะนำการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย

6. การศึกษาของกลุ่ม US Oncology<sup>(48)</sup> ที่เปรียบเทียบ ระหว่างการให้ docetaxel / cyclophosphamide (TC) x 4 cycles กับ doxorubicin / cyclophosphamide (AC) x 4 cycles ในผู้ป่วย 1016 ราย หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) 66 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ TC มี 5-year disease-free survival ดีกว่า AC (86% vs. 80%; HR= 0.67; p=0.015) แต่ overall survival ไม่แตกต่างกัน (90% vs. 87%; HR= 0.76; p=0.13)

7. การศึกษา E2197<sup>(49)</sup> ที่เปรียบเทียบ ระหว่างการให้ doxorubicin/docetaxel (AT) x 4 cycles กับ doxorubicin / cyclophosphamide (AC) x 4 cycles หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) 53 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ AT หรือ AC มี 4-year disease-free survival (87% vs. 87%) และ overall survival ไม่แตกต่างกัน

8. การศึกษา BIG 2-98<sup>(50)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง เปรียบเทียบการรักษา 4 กลุ่ม โดยสามารถแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่มใหญ่คือกลุ่มที่มีและไม่มี docetaxel และยังสามารถแบ่งกลุ่มย่อยของการให้ docetaxel เป็นแบบให้พร้อมกับ anthracyclines และแบบ sequential หลังจากติดตามผู้ป่วย 62 เดือน พบว่าโดยรวมกลุ่มที่ได้ยา docetaxel มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ดีกว่าแต่ไม่ถึงระดับมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะการให้ docetaxel แบบ sequential (A x 3 then T x 3 then CMF x 3) จะมี DFS ดีกว่ากลุ่มที่ได้เฉพาะ anthracyclines (A x 4 then CMF x 4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ HR = 0.79 และการให้ docetaxel แบบ sequential ดีกว่าการให้แบบ combination อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามการใช้ docetaxel เสริมไม่ก่อให้เกิดความแตกต่างทางด้าน overall survival ไม่ว่าจะเปรียบเทียบแบบใดก็ตาม

การศึกษาโดยกลุ่ม CALGB และ US intergroup<sup>(51)</sup> ที่ทำการรวบรวมการศึกษา 3 การศึกษาใหญ่ที่ทำในช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมาของการรักษาด้วยเคมีเสริมหลังผ่าตัด การศึกษา CALGB 8541 เปรียบเทียบการใช้ dose doxorubicin ในระดับ low, intermediate, high การศึกษา CALGB 9344 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้และไม่ได้ใช้ยา taxanes การศึกษา CALGB 9741 เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา taxanes แบบธรรมดาทุกสามสัปดาห์กับแบบ dose dense ทุกสองสัปดาห์ เมื่อพิจารณา subgroup ตามการแสดงออกหรือไม่แสดงออกของ ER

พบว่าการใช้ doxorubicin ที่สูงกว่าขนาดมาตรฐาน หรือการเพิ่มการใช้ taxanes เข้าไปในแง่การรักษาเสริม หรือการใช้แบบ dose dense จะให้ประโยชน์ที่เพิ่มขึ้นในแง่ DFS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในผู้ป่วยที่มี ER negative เท่านั้น แต่ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ ER ไม่พบว่าจะได้ประโยชน์เพิ่มขึ้น

ในแง่การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสองตัวในกลุ่ม taxanes คือ paclitaxel และ docetaxel มีการศึกษา E1199<sup>(52)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง หลังจากที่ได้รับ AC x 4 cycles ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับหนึ่งใน 4 อย่างต่อไปนี้คือ paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> q 3 week จำนวน 4 cycles หรือ paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> weekly x 12 weeks หรือ docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> q 3 week จำนวน 4 cycles หรือ docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> weekly x 12 weeks หลังจากติดตามการรักษาเป็นเวลา 4 ปี ไม่พบว่ามีผลแตกต่างกันทั้งในแง่ DFS และ OS ในทุกกลุ่มการรักษา

2.4.1 ไม่สามารถแนะนำให้ใช้ taxane เป็นมาตรฐานในการให้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองทุกราย แต่อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่เป็น endocrine non-responsive high risk และ endocrine response uncertain โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ย้อมติด HER 2

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 0

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

2.4.2 ไม่แนะนำให้ใช้ taxane เป็น adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลสนับสนุน

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

2.4.3 ไม่สามารถแนะนำการใช้ adjuvant chemotherapy ในลักษณะที่เพิ่ม dose density เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 0

คุณภาพหลักฐาน: ระดับ A

2.5 ยาเคมีบำบัดที่ถือเป็นมาตรฐานของ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ แรก

2.5.1 cyclophosphamide / methotrexate / 5-fluorouracil x 6 cycles (CMF, preferably oral regimen)<sup>(22)</sup>

cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup>/day PO day 1-14 q 28 days

methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 and day 8 q 28 days

5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 and day 8 q 28 days

2.5.2 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC)<sup>(23)</sup>

doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 q 21 days

cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 q 21 days

- 2.5.3 cyclophosphamide / doxorubicin / 5-fluorouracil x 6 cycles (CAF)<sup>(24)</sup>
- |                  |  |
|------------------|--|
| cyclophosphamide | 500 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days |
| doxorubicin      | 50 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days  |
| 5-fluorouracil   | 500 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days |
- 2.5.4 cyclophosphamide / epirubicin / 5-fluorouracil x 6 cycles (CEF)<sup>(25)</sup>
- |                  |  |
|------------------|--|
| cyclophosphamide | 75 mg/m <sup>2</sup> /day PO day 1-14 q 28 days    |
| epirubicin       | 60 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 and day 8 q 28 days  |
| 5-fluorouracil   | 500 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 and day 8 q 28 days |
- 2.5.5 5-fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide / x 6 cycles (FEC100)<sup>(45)</sup>
- |                  |  |
|------------------|--|
| 5-fluorouracil   | 500 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days |
| epirubicin       | 100 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days |
| cyclophosphamide | 500 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days |
- 2.5.6 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC) followed by paclitaxel x 4 cycles<sup>(28)</sup>
- |                  |  |
|------------------|--|
| doxorubicin      | 60 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days  |
| cyclophosphamide | 600 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days |
| Then paclitaxel  | 175 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days |
- 2.5.7 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC) followed by paclitaxel weekly x 12 weeks
- |                  |   |
|------------------|---|
| doxorubicin      | 60 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days         |
| cyclophosphamide | 600 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days        |
| Then paclitaxel  | 80 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 weekly q 12 weeks |
- 2.5.8 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC) followed by docetaxel x 4 cycles<sup>(28)</sup>
- |                  |  |
|------------------|--|
| doxorubicin      | 60 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days  |
| cyclophosphamide | 600 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days |
| Then docetaxel   | 100 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days |
- 2.5.9 doxorubicin / cyclophosphamide x 4 cycles (AC) followed by docetaxel weekly x 12 weeks<sup>(28)</sup>
- |                  |   |
|------------------|---|
| doxorubicin      | 60 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days         |
| cyclophosphamide | 600 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days        |
| Then docetaxel   | 30 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 weekly x 12 weeks |

### 2.5.10 docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide / x 6 cycles (TAC)<sup>(34)</sup>

docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days
doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days
cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days

#### i. 5-fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide x 3 cycles (FEC100) followed by docetaxel x 3 cycles<sup>(46)</sup>

5-fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days
epirubicin	100 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days
cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> IV day 1 q 21 days

Then Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 q 21 days

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

### 3. Adjuvant Trastuzumab

ในปัจจุบันมีการศึกษาใหญ่ 4 การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นที่มี HER2 เป็นผลบวก และทุกการศึกษามีรายงานเบื้องต้นแล้วว่าการใช้ trastuzumab นั้นมีประโยชน์จริงในด้านลดการเป็นซ้ำ ส่วนการลดอัตราการเสียชีวิตมี 3 การศึกษาที่รายงานผลว่าการใช้ trastuzumab มีประโยชน์ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอีกหนึ่งการศึกษายังไม่มีรายงาน รายละเอียดมีดังต่อไปนี้

1. การรวมข้อมูลของ 2 การศึกษาเข้าด้วยกัน ได้แก่ NSABP B-31 และ NCCTG N9831<sup>(53)</sup> จากการศึกษาติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดและ trastuzumab เป็นเวลา 1 ปี มี 4-year disease-free survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (85% กับ 67% ตามลำดับ) และได้ประโยชน์ในแง่ลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (91% กับ 87%) และประโยชน์ที่ได้ไม่ขึ้นกับอายุ การแสดงออกของ hormonal receptor และการกระจายหรือไม่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

2. การศึกษาของ HERA<sup>(54, 57)</sup> 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<sup>(55)</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริม ไม่ว่าจะใช้ร่วมกับสูตรยาที่มีหรือไม่มี anthracyclines เป็นส่วนประกอบ รายงานหลังติดตามผลการรักษา 23 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab มี DFS ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังไม่มียารายงานผลในด้าน overall survival



โดยสรุปการใช้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี HER2 positive พบว่ายังคงให้อัตรารอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ และมีข้อมูลชัดเจนขึ้นในแง่การลดอัตราการเสียชีวิตที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างน้อยสองการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามยังมีบางจุดที่ยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจน เช่นระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ trastuzumab ระหว่าง 1 หรือ 2 ปี การให้ยา trastuzumab ร่วมกับยาในกลุ่ม taxanes หรือใช้หลังจากรักษาด้วยเคมีบำบัดจนสิ้นแล้ว และการรักษาด้วย trastuzumab ต้องมีการประเมินผู้ป่วยเรื่องผลข้างเคียงเรื่องหัวใจอย่างใกล้ชิด

3.1 ไม่สามารถแนะนำให้ใช้ trastuzumab ในการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี HER 2 เป็นผลบวก เนื่องจากระยะเวลาในการติดตามการรักษายังไม่แน่นอนพอ

ระดับคำแนะนำ:                      ระดับ 0

คุณภาพหลักฐาน:                      ระดับ A

## REFERENCES

1. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Treatment of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005 (September 7).
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
3. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. CMF versus CAF +/- tamoxifen in high-risk node negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: update of tamoxifen results. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 25.
4. Bratherton C, Brown C, Buchanan R et al. A comparison of two doses tamoxifen (Nolvadex) in postmenopausal women with advanced breast cancer: 10mg bd versus 20mg bd. *Br J Cancer* 1984; 50: 199-205.
5. 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.
6. Swain SM. Tamoxifen: the long and short of it. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21): 1510-1512.
7. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89.
8. Matti S. Aapro. Adjuvant therapy of primary breast cancer: A review of key findings from the 7<sup>th</sup> international conference, St Gallen, February 2001. *The Oncologist* 2001; 6: 376-385.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348(9036): 1189-1196.
10. Pritchard K. Best type of endocrine treatments. *The Breast* 2001; 10(Suppl 1): S9.
11. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. *Lancet* 1993; 341(8856): 1293-1298.
12. Boccardo F, Rubagotti A, Amorosa D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(14): 2718-2727.
13. Ludwig Breast Cancer Study Group: Chemotherapy with or without oophorectomy in high-risk premenopausal patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3(8): 1059-1067.
14. The ATAC Trialists' Group. Arimidex, tamoxifen alone or in combination: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-2139.
15. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-1810.

16. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:1-11.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
18. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 1990; 8(6):1005-1018.
19. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis--an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16(11):3486-3492.
20. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14(7): 1982-1992.
21. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(22): 1673-1682.
22. 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.
23. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results of the NSABP B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8(9): 1483-1496.
24. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of intergroup trial INT 0102. *Proc ASCO* 1998; 17: 1a(abst 2).
25. Levine MN, Bramwell VH, et al. for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2651-2658.

26. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1858-1869.
27. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 3374-3388.
28. 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.
29. Peters W, Rosner G, Vredenburgh, et al. A prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes: preliminary results of CALGB 9082 /SWOG 9114/NCIC MA-13. *Proc ASCO* 1999; 18: 1a(abstr 2).
30. Bergh J, Wiklund T, Elikstein B, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9239): 1384-1391.
31. Tallman M, Gray R, Robert N, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 17-26.
32. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex L, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 7-16.
33. 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.
34. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
35. Citron M, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized trial of does-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741 / Cancer and Leukemia Group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1431-1439.

36. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years. adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60–62.
37. Coombes RC, Hall E, Gibson L, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Eng J Med* 2004;350:1081-92
38. Coombes RC, Parisdaen M, Jassem C, et al. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Proc Am Soc Clin Onc* 2006.
39. Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: comined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial8 and the ARNO95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 (Suppl 1):S7
40. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-47
41. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802
42. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA. 17 randomized placebo controlled trial of letrozole after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:87 (abstr 84)
43. Thurlimann B, Keshaviah A, Mouridsen HT et al. BIG 1-98: randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptorpositive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6S.
44. Jonat W, Gnant M, Boccardo F et al. Switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: a meta-analysis of the ARNO 95 trial, ABCSG Trial 8, and the ITA trial.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717
46. The French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-years follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-11.

47. Roche' H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 (Suppl 1):S16 (abstr 27)
48. Jones SE, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, et al. Final analysis: TC (docetaxel/cyclophosphamide, 4 cycles) has a superior disease-free survival compared to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in 1016 women with early breast cancer. In *SABCS 2005*; abstr 40.
49. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7s (abstr 512)
50. Crown J, Francis P, Di Leo A, et al. Docetaxel given concurrently or sequentially to anthracyclines based adjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer. A comparison with non-taxane combination chemotherapy. First result of the BIG 2-98 trial at 5 years median follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstr 519.
51. Berry et al. Effects of chemotherapy on ER negative, node positive breast cancer; 20 year experience of CALGB and US Breast Intergroup. *SABCS 2004*. Abstr 29.
52. Sparano J, Martino S, Jones V, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel of docetaxel given every 3 weeks of weekly in patients with axillary node positive or high risk node negative breast cancer: results of North American Breast cancer Intergroup Trial E1199. *SABCS 2005*; abstr 48.
53. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 353: 1673-84.
54. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER 2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 353: 1659-72.
55. 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 HER-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *SABCS 2005* (abstr 1).
56. Hudis C, Berry D, Cirincione C, et al. Five-year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. *SABCS 2005*; abstr 41
57. Smith IE. HERA trial update. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006. Late-breaking scientific session.

## Neoadjuvant chemotherapy

Neoadjuvant chemotherapy หรือ preoperative chemotherapy เป็นวิธีการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการให้การรักษาเฉพาะที่ด้วยการผ่าตัดหรือการใช้รังสีรักษา ในระยะเริ่มแรกได้มีการใช้ neoadjuvant chemotherapy ในการรักษามะเร็งเต้านมที่ลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced breast cancer) ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกได้<sup>(1)</sup> เพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กจนสามารถผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกได้ จากการที่พบว่ามะเร็งเต้านมมีการตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด ได้นำไปสู่การรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy ในก้อนมะเร็งที่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด (operable breast cancer) เพื่อช่วยในการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation ได้<sup>(2)</sup> การให้ neoadjuvant chemotherapy ยังมีข้ออื่น ๆ ดังนี้

- สามารถประเมินการตอบสนองของโรคต่อการรักษาได้ในระยะเวลาที่สั้นกว่าการให้ adjuvant chemotherapy
- สามารถประเมินหา molecular markers ที่จะช่วยในการพยากรณ์การตอบสนองหรือการดื้อยาของโรคมะเร็ง
- บอกรายการพยากรณ์ของโรคในระยะยาว โดยดูจากการตอบสนองต่อ neoadjuvant chemotherapy พบว่าการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ไม่พบเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมา จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าในกรณีที่พบเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลือง<sup>(3)</sup>

**1.1. แนะนำการให้ neoadjuvant chemotherapy สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced breast cancer) ได้แก่ มะเร็งที่อยู่ในระยะ T4 หรือ N2, N3 หรือ T3 บางรายที่ต้องการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation หรือยังผ่าตัดไม่ได้**

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

ได้มีการศึกษาแบบ randomized controlled trials หลายการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น operable breast cancer โดยเปรียบเทียบการรักษาโดยการให้ neoadjuvant chemotherapy ตามด้วยการผ่าตัด กับการรักษาด้วยการผ่าตัดก่อนให้ยาเคมีบำบัดเสริม (adjuvant chemotherapy)<sup>(2,4-7)</sup> ได้ผลที่เหมือนกันว่า ไม่มีความแตกต่างกันในด้าน disease-free survival และ overall survival ตัวอย่างหนึ่งได้แก่ การศึกษาของกลุ่ม National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) trial B18 ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1-3 จำนวน 1,523 ราย โดยการให้ cyclophosphamide ร่วมกับ doxorubicin x 4 cycles โดยให้เป็นแบบ neoadjuvant และแบบ adjuvant<sup>(2)</sup> พบว่า ไม่มีความแตกต่างในด้าน disease-free survival และ overall survival เมื่อมีระยะการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ยที่ 5 ปี

1.2 แนะนำการให้ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดได้ (operable breast cancer) และต้องการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องมีข้อบ่งชี้ว่าควรได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy)<sup>(8)</sup>

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

**ชนิด ระยะเวลา และขนาดของยาเคมีบำบัด (regimen, duration and dosage of neoadjuvant chemotherapy)**

ได้มีการศึกษาถึงชนิดของยาที่ใช้ในการรักษาแบบ neoadjuvant chemotherapy ส่วนใหญ่เป็น anthracycline-based regimen การศึกษาในการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านม พบว่า ยากลุ่ม anthracycline containing regimen มีประสิทธิภาพและได้ผลดีกว่ายากลุ่มที่ไม่มี anthracycline<sup>(9)</sup> พบว่าอัตราการตอบสนองของมะเร็งเต้านมต่อ neoadjuvant chemotherapy ที่เป็นยากลุ่ม anthracycline-based regimen อยู่ในช่วงระหว่าง 60-70% และมีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์เมื่อตรวจทางพยาธิวิทยา (pathologic complete response) ประมาณ 10-15%<sup>(10-12)</sup>

1.3 แนะนำให้ใช้ anthracycline containing regimen (doxorubicin or epirubicin) เป็นสูตรมาตรฐานในการให้แบบ neoadjuvant chemotherapy โดยทั่วไปสามารถเลือกใช้สูตรยาที่เป็นมาตรฐานของ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแรก โดยการให้ neoadjuvant chemotherapy จะให้ประมาณ 3-6 ครั้ง หรือจนมีการตอบสนองที่มากที่สุดที่สามารถจะทำการผ่าตัดได้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trials 2 การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้ neoadjuvant chemotherapy ด้วย epirubicin-based regimen ในลักษณะที่เพิ่ม dose density โดยให้ยาในระหว่างที่สั้นกว่า คือ ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับการใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) หรือ granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) กับการให้ยาในระหว่างมาตรฐาน คือ ทุก 3-4 สัปดาห์

ในผู้ป่วย locally advanced breast cancer<sup>(13,14)</sup> พบว่า การเพิ่ม dose density ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองของโรค และไม่พบความแตกต่างในด้าน disease-free survival และ overall survival เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาในขนาดและระยะมาตรฐาน

1.4 ไม่สามารถแนะนำการให้ neoadjuvant chemotherapy ในลักษณะที่เพิ่ม dose density เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น locally advanced breast cancer

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A



การใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes ได้แก่ paclitaxel, docetaxel ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดที่ได้ผลดีในการรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย และมีข้อมูลมากขึ้นในการใช้ในการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่การกระจาย ไปยังต่อมน้ำเหลือง ได้มีการศึกษาแบบ phase III randomized controlled trials โดยการใช้ taxanes ในการรักษา แบบ neoadjuvant chemotherapy ทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยเปรียบเทียบกับการใช้ยามาตรฐานที่ไม่มี taxanes การศึกษาส่วนใหญ่จะรวมทั้งผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็นมะเร็งที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ตั้งแต่แรก (locally advanced breast cancer) และกลุ่มที่เป็นมะเร็งที่สามารถผ่าตัดได้ (operable breast cancer) การศึกษาต่าง ๆ มีดังนี้

1. การศึกษาของกลุ่ม National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-27)<sup>(15)</sup> เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ neoadjuvant anthracycline regimen กับ anthracycline-taxane regimen ที่มีจำนวนผู้ป่วย มากที่สุด โดยมีผู้ป่วยทั้งสิ้น 2411 คนที่มีมะเร็งเต้านมระยะ T1c-T3N0 หรือ T1-T3N1 ได้รับการสุ่มการรักษาเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับ neoadjuvant AC regimen x 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัด, กลุ่มที่ 2 ได้รับ neoadjuvant AC x 4 cycles ต่อด้วย docetaxel x 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัด และกลุ่มที่ 3 ได้รับ neoadjuvant AC x 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัดและ adjuvant docetaxel x 4 cycles พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 ที่ได้รับ neoadjuvant docetaxel มี อัตราการตอบสนองที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ (กลุ่มที่ 1 รวมกับกลุ่มที่ 3) ทั้งในด้าน clinical response rate (cRR, 91% vs 85%), clinical complete response rate (cCR, 64% vs 40%) และ pathological complete response in breast rate (pCR, 26% vs 14%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันในการผ่าตัดแบบ breast conservation ระหว่างกลุ่มที่ได้ neoadjuvant docetaxel เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ neoadjuvant AC (63% vs 62%) และไม่มีความแตกต่างในด้าน disease-free survival และ overall survival ระหว่างกลุ่มที่ได้ neoadjuvant docetaxel กับกลุ่มที่ได้รับ neoadjuvant AC อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant AC และมี partial response (cPR) การได้รับ neoadjuvant docetaxel หลังจากได้รับ AC มีผลช่วยเพิ่ม disease-free survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ neoadjuvant AC แต่เพียงอย่างเดียว (HR = 0.71,  $p = 0.007$ )

2. การศึกษาของ Aberdeen trial<sup>(16)</sup> มีผู้ป่วย 162 คนทั้งหมดที่มีมะเร็งเต้านมขนาด  $T > 3$  cm และ T3-T4N2 ได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant CVAP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisone) x 4 cycles ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ CVAP ได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับยา CVAP ต่ออีก 4 cycles ส่วนกลุ่มที่ 2 ได้รับยา docetaxel x 4 cycles ผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองต่อ CVAP ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น docetaxel x 4 cycles พบว่า อัตราการตอบสนองโดยรวมหลังจากได้รับ CVAP x 4 cycles = 66% (CR 14%, PR 52%) ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ CVAP และได้ยา docetaxel พบว่า มีอัตราการตอบสนองที่สูงกว่า (85% vs 64%,  $p = 0.03$ ), pathological complete response rate (pCR) ที่สูงกว่า (31% vs 15%,  $p = 0.06$ ), 5-year disease-free survival และ 5-year overall survival ที่สูงกว่า (90% vs 72%,  $p = 0.04$  และ 97% vs 78%,  $p = 0.04$  ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CVAP ต่ออีก 4 cycles นอกจากนี้ ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อ CVAP ยังมีการตอบสนองที่ดีต่อ docetaxel (overall response rate = 47%, CR 11%, PR 36%)

3. การศึกษาของกลุ่ม Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group (ACCOG)<sup>(17)</sup> ศึกษาในผู้ป่วย 363 คนที่มีมะเร็งเต้านมขนาด T > 3 cm และ locally advanced cancer / inflammatory cancer โดยเปรียบเทียบการให้ neoadjuvant AC x 6 cycles กับ AD (doxorubicin, docetaxel) x 6 cycles พบว่าที่ระยะการติดตามผู้ป่วยที่ 32 เดือน ไม่มีความแตกต่างในด้าน overall response rate (61% vs 70%, p = 0.06) clinical complete response rate (cCR, 17% vs 20%, p = 0.42) pathological complete response rate in breast (pCR, 24% vs 21%, p = 0.61) อัตราการผ่าตัดแบบ breast conservation (20% vs 20%) และอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate, 31% vs 25%) ในกลุ่มที่ได้รับ AC กับกลุ่มที่ได้รับ AD ตามลำดับ

4. การศึกษาของ MD Anderson Cancer Center<sup>(18)</sup> ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะที่ II-IIIa (38% node positive) 174 คน โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ neoadjuvant FAC x 4 cycles กับ neoadjuvant paclitaxel ในขนาด 250 mg/m<sup>2</sup> x 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัดและ adjuvant FAC x 4 cycles พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่อัตราการตอบสนองที่ใกล้เคียงกัน โดยกลุ่มที่ได้ FAC มี overall response rate 79% (CR 24%) เทียบกับกลุ่มที่ได้ paclitaxel มี overall response rate 80% (CR 26%) กลุ่มที่ได้ FAC มี pathological complete response rate ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้ paclitaxel (16% vs 8%) 2-year disease-free survival คล้ายคลึงกันในทั้งสองกลุ่ม (FAC 89%, paclitaxel 94%)

## 1.5 บทบาทของ Taxane ใน neoadjuvant chemotherapy

1.5.1 ไม่แนะนำให้ใช้ taxane เป็นมาตรฐานในการให้ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกราย แต่อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่มี locally advanced breast cancer และไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีต่อ neoadjuvant anthracycline-based regimen โดยแนะนำให้ใช้ taxane หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ anthracycline

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

1.5.2 ไม่แนะนำให้ใช้ taxane ในลักษณะของ concomitant กับ anthracycline ในกรณีที่พิจารณาใช้ taxane เป็น neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยที่เป็น locally advanced breast cancer

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

ในปัจจุบันมีการใช้ trastuzumab ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจายที่มี HER-2/neu เป็นผลบวก ได้มีการศึกษาโดยการให้ neoadjuvant chemotherapy ร่วมกับ trastuzumab ในลักษณะของ phase II ซึ่งพบว่ามี pathologic complete response (pCR) อยู่ในระหว่าง 12%-45%<sup>(19,20)</sup> มีการศึกษาที่เป็น phase III โดยกลุ่ม MD Anderson Cancer Center<sup>(21)</sup> เปรียบเทียบการให้ neoadjuvant chemotherapy อย่างเดียวซึ่งประกอบด้วย paclitaxel x 4 cycles ตามด้วย FEC x 4 cycles กับ การให้ neoadjuvant trastuzumab ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ร่วมกับ chemotherapy สูตรดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ II และ IIIa ที่มี HER-2/neu เป็นผลบวก พบว่า ต้องปิดการศึกษาก่อนครบกำหนดหลังจากที่มีผู้ป่วยในการวิจัย 42 คนจากที่วางแผนเดิม 164 คน เนื่องจาก

กลุ่มที่ได้ trastuzumab ร่วมด้วยได้ผลดีกว่าอย่างชัดเจนในด้านของ pCR ถึง 65% เมื่อเทียบกับ 26% ในกลุ่มที่ได้รับ chemotherapy อย่างเดียว ( $p = 0.016$ ) ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างกันในด้าน breast conserving surgery และผลข้างเคียงด้านกล้ามเนื้อหัวใจ ในขณะที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อยกว่าที่กำหนด อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลว่าการให้ neoadjuvant trastuzumab จะมีผลช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด

### 1.6 ไม่แนะนำให้ใช้ neoadjuvant trastuzumab ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งที่ผ่าตัดได้ หรือ locally advanced breast cancer

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

การรักษามะเร็งเต้านมด้วยฮอร์โมนมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ hormone receptors ได้แก่ estrogen receptor (ER) และ / หรือ progesterone receptor (PgR) เป็นผลบวกในเซลล์มะเร็ง จากการศึกษาของ neoadjuvant chemotherapy หลายการศึกษาในการรักษามะเร็งเต้านม พบว่า ผู้ป่วยที่มี ER เป็นผลบวกมีการตอบสนอง โดยเฉพาะ pathologic complete response (pCR) ที่ต่ำกว่ากลุ่มที่มี ER เป็นผลลบ<sup>(15,22)</sup> การศึกษาด้วยการใช้ยาฮอร์โมนในการรักษาแบบ neoadjuvant ในผู้ป่วยที่มี ER เป็นผลบวก พบว่าอัตราการตอบสนองแบบ pCR ค่อนข้างต่ำ โดยอยู่ในช่วงระหว่าง 0-2% สำหรับ tamoxifen<sup>(23-25)</sup> และ 2-5% สำหรับยาในกลุ่ม aromatase inhibitors<sup>24-26)</sup> การศึกษาแบบ randomized phase III เปรียบเทียบการใช้ neoadjuvant endocrine therapy ด้วย tamoxifen versus aromatase inhibitors ( anastrozole, letrozole, exemestane) ในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือนที่มี ER เป็นผลบวก พบว่า ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors ให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่า และสามารถรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation ได้มากกว่า tamoxifen<sup>(25,27-28)</sup>

### 1.7 ไม่แนะนำให้ใช้ยาฮอร์โมนเป็น neoadjuvant therapy สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยทั่วไป แต่อาจพิจารณาให้ได้ในผู้ป่วยสูงอายุ (> 70 ปี) ที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง หรือมีโรคอื่นร่วมด้วยที่ทำให้ไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย neoadjuvant chemotherapy และผู้ป่วยต้องมีผล ER และ/หรือ PgR เป็นผลบวก

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

## References

1. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1:53-59, 1978
2. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685, 1998
3. Kuerer HM, Newman LA, Smith TM, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:460-469, 1999
4. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery : preliminary results of a randomized trial : S6. *Eur J Cancer* 30:645-652, 1994
5. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm : a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 10:47-52, 1999
6. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer. Result from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19:4224-4237, 2001
7. Mauri D, Pavlidis N, Loannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:188-194, 2005
8. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an International Expert Panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol* 24:1940-1949, 2006
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer for recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005
10. Smith IE, Walsh G, Jones A, et al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol* 13:424-429, 1995
11. Coconi G, di Blasio B, Bisagni G, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 13:226-232, 1990
12. Schwartz GF, Cantor RI, Biermann WA. Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. *Arch Surg* 122:1430-1434, 1987

13. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SIKK multicenter study. *J Clin Oncol* 21:843-850, 2003
14. Baldini E, Gardin G, Giannessi PG, et al. Accelerated versus standard cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil: a randomized phase III trial in locally advanced breast cancer. *Ann Oncol* 14:227-232, 2003
15. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 24:2019-2027, 2006
16. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456-1466, 2002
17. Evans TRJ, Yellowless A, Foster E et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23:2988-2995, 2005
18. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 17:3412-3417, 1999
19. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin / cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II and III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 21:46-53, 2003
20. Wenzel C, Hussian D, Bartsch R, et al. Preoperative therapy with epidoxorubicin and docetaxel plus trastuzumab in patients with primary breast cancer: a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:400-404, 2004
21. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significant higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: result of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23:3676-3685, 2005
22. Gianni L, Baselga L, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin / paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 11:8715-8721, 2005
23. Mauriac L, Debled M, Durand M, et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. *Ann Oncol* 13:293-298, 2002

24. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 12:1527-1532, 2001
25. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine chemotherapy than tamoxifen in erbB-1 and / or erbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 19:3808-3816, 2001
26. Semiglazov VF, Ivanov VG, Ziltzova EK, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal women with ER positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:519a, 2004
27. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter, double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 23:5108-5116, 2005
28. Semiglazov VF, Kletsel AE, Semiglazov VV, et al. Exemestane versus tamoxifen as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER positive breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). *Proc Am Soc Clin Oncol* 24:530a, 2005

## แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ในปัจจุบัน จุดประสงค์ของการรักษา เพื่อรักษา อาการที่เกิดจากมะเร็ง ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นและมีชีวิตยืนยาวขึ้น ดังนั้นในการรักษาจึงต้องพิจารณา ระหว่าง ประโยชน์ที่ได้รับกับผลข้างเคียงตลอดจนค่าใช้จ่ายของการรักษา

แนวทางการรักษามี 3 วิธีคือ การให้ฮอร์โมน การให้ยาเคมีบำบัด และ การให้ trastuzumab ไม่มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่เปรียบเทียบระหว่างการใช้ฮอร์โมนหรือเคมีบำบัด กับกลุ่มที่รักษาเพียงตามอาการ แต่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยที่มีการตอบสนอง ต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จะมีชีวิตยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา<sup>(1)</sup>

## I. การรักษาด้วยฮอร์โมน

### 1. ควรใช้ฮอร์โมนในการรักษาในกรณีที

- 1.1 มีผล Estrogen receptor (ER) และ / หรือ Progesterone receptor (PR) เป็นผลบวก และมะเร็งยังไม่แพร่กระจายไปอวัยวะภายใน ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว  
เช่น extensive liver metastasis หรือ pulmonary lymphangitic spread หรือ brain metastasis เป็นต้น
- 1.2 กรณีที่ไม่ทราบผล ER และ PR จะพิจารณาให้ฮอร์โมนเมื่อ
  - 1.2.1 ระยะปลอดโรค ( disease-free interval ) นานเกิน 2 ปี
  - 1.2.2 ตำแหน่งของการแพร่กระจายไม่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตโดยรวดเร็ว เช่น ต่อม้ำเหลือง เนื้อเยื่อ ผิวหนัง กระดูก เยื่อหุ้มปอด เป็นต้น
  - 1.2.3 อายุมากกว่า 50 ปี หรือ วัยหมดประจำเดือน
  - 1.2.4 เคยตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนมาก่อน

ระดับคำแนะนำ:                   ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน:           ระดับ A

การตอบสนองต่อฮอร์โมนจะขึ้นอยู่กับผลของ ER และ/หรือPgR<sup>(2)</sup> โดยผู้ป่วยที่มีทั้ง ER และ PR เป็นผลบวก มีโอกาสตอบสนองต่อฮอร์โมนประมาณ 50%-70% ในกรณีที่ ER หรือ PR เป็นผลบวกมีการตอบสนอง 33 % แต่ในกรณีที่ ER และ PR เป็นผลลบ มีการตอบสนองเพียง 5%-10% การตอบสนองต่อฮอร์โมนทั้งในวัยเจริญพันธุ์และวัยหมดประจำเดือนอยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกัน

### 2. การใช้ฮอร์โมนรักษา ควรให้ครั้งละชนิดต่อกัน ไม่ควรให้หลายชนิดพร้อมกัน

ระดับคำแนะนำ:                   ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน:           ระดับ A

มีข้อมูลบ่งชี้ว่า การให้ฮอร์โมนหลายตัวพร้อมกันไม่ได้ทำให้มีชีวิตยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ฮอร์โมนตัวเดียว<sup>(3-14)</sup> ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวหนึ่ง แล้วต่อมาเกิดการดื้อยาเกิดขึ้นอาจตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวอื่น<sup>(15)</sup>

### 3. ไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนพร้อมกับเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

จากข้อมูลการศึกษาแบบ Randomized trials และ overview analysis พบว่าการใช้ฮอร์โมนพร้อมกับเคมีบำบัดอาจมีการตอบสนองที่เพิ่มขึ้น แต่ไม่ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ฮอร์โมนเพียงอย่างเดียว<sup>(3,4,16-21)</sup>

### 4. ในการใช้ฮอร์โมนแต่ละชนิดจะเปลี่ยนแปลงชนิดใหม่ต่อเมื่อโรคลุกลามขึ้นเท่านั้น ในกรณีที่โรคงังขนาดเดิม (stable disease) สามารถใช้ฮอร์โมนตัวเดิมต่อไปได้

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีการศึกษาพบว่าช่วงชีวิตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยฮอร์โมนแต่โรคงังเดิมจะเท่ากับของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองบางส่วน หรือสมบูรณ์ (partial หรือ complete response)<sup>(22,23)</sup>

### 5. ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ : ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเป็นวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือ วัยหลังหมดประจำเดือน

**5.1 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน :** ได้แก่ผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือนอยู่หรือประจำเดือนหมดไปตามธรรมชาติไม่เกิน 1 ปี

#### 5.1.1 ฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้ ; Tamoxifen หรือ ovarian ablation

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

ในสมัยก่อนแนะนำให้ทำ ovarian ablation (bilateral oophorectomy) เป็นการรักษาหลัก พบว่ามีการตอบสนองอยู่ในช่วง 15%-56% และมีการตอบสนองโดยเฉลี่ย 9-15 เดือน<sup>(24)</sup> การทำ bilateral oophorectomy อาจใช้วิธีผ่าตัด ฉายแสง หรือให้ยากลุ่ม LHRH agonist เช่น leuprolide หรือ goserelin<sup>(25)</sup> ในระยะหลังนิยมให้ Tamoxifen เป็นการรักษาหลักมากขึ้น เนื่องจากมีรายงานว่าประสิทธิภาพเท่ากับการทำ bilateral oophorectomy<sup>(26,27)</sup>

จะพิจารณาใช้ Tamoxifen ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้ Tamoxifen มาก่อนหรือเคยได้ Tamoxifen เป็นการรักษาเสริมภายหลังผ่าตัดแล้วหยุดไปแล้วนานเกิน 1 ปีขึ้นไป

#### 5.1.2 ฮอร์โมนตัวที่สองที่ใช้ กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวแรกระยะหนึ่ง คือ Ovarian ablation หรือ Tamoxifen

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B



กรณีที่ผู้ป่วยเคยใช้ Tamoxifen เป็นตัวแรก อาจพิจารณาใช้ ovarian ablation หรือถ้าผู้ป่วยเคยใช้ Ovarian ablation เป็นตัวแรกก็พิจารณาให้ Tamoxifen เป็นตัวที่สอง<sup>(28,29)</sup>

**5.1.3** **ฮอร์โมนตัวที่สามที่ควรใช้กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวที่สองระยะหนึ่งคือ progestin ( megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate ) หรือ selective aromatase inhibitors (AI)**

**ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1**

**คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B**

ในกรณีที่ติดต่อกับฮอร์โมนตัวที่สองหลังจากตอบสนองระยะหนึ่ง อาจพิจารณาให้ Progestin หรือ อาจพิจารณา

ให้ AI ได้ในรายที่ทำ Oophorectomy แล้ว<sup>(30)</sup>

**5.2 ผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน :** ได้แก่ 1. ผู้ป่วยอายุ > 60ปี หรือ 2. ผู้ป่วยอายุ ≤ 60ปี และประจำเดือนหมดไปตามธรรมชาติมากกว่า 1 ปี โดยผู้ป่วยต้องไม่ได้รับเคมีบำบัด GnRH analogue หรือ tamoxifen และระดับของ FSH และ estradiol อยู่ในเกณฑ์วัยหมดประจำเดือน หรือ 3. เคยผ่าตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง

**5.2.1** **ฮอร์โมนตัวแรกที่ควรใช้คือ Tamoxifen หรือ selective aromatase Inhibitor**

**ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1**

**คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A**

Tamoxifen ได้รับการยอมรับว่า ควรใช้เป็นฮอร์โมนตัวแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน<sup>(31-33)</sup> ซึ่งมีการตอบสนอง 50% และมีระยะเวลาของการตอบสนอง 12-15 เดือน

มีรายงานของ Toremifene ว่ามีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงเท่ากับ Tamoxifen<sup>(34)</sup>

มีรายงานการศึกษาของ selective AI ( เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane ) เปรียบเทียบกับ Tamoxifen โดยใช้เป็นฮอร์โมนตัวแรกในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่า selective AI มีประสิทธิภาพเท่ากับหรือดีกว่า Tamoxifen เช่น ในแง่ response rate, time to progression แต่ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ overall survival<sup>(35-37)</sup>

อย่างไรก็ตามแนะนำให้ใช้ Tamoxifen เป็นฮอร์โมนตัวแรก และอาจพิจารณาใช้ selective AI ในกรณีที่ผู้ป่วย มีข้อห้ามในการใช้ Tamoxifen เช่น มีปัญหา thromboembolism (deep vein thrombosis)

**5.2.2** **ฮอร์โมนตัวที่สองที่ควรใช้ กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวแรก (tamoxifen) ระยะหนึ่ง คือ selective aromatase Inhibitor ( เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane ) หรือ progestin ( megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate )**

**ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1**

**คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A**

ในอดีตแนะนำให้ใช้ Progestin ในกรณีที่ติดต่อกับ tamoxifen แล้ว แต่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง selective aromatase Inhibitor ( เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane ) กับ Progestin ในผู้ป่วยที่โรคกระดูกหลังให้ tamoxifen พบว่า selective AI มีประสิทธิภาพในการตอบสนองหรือผลต่อช่วงชีวิตดีกว่าหรือเท่ากับ Progestin แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าโดยเฉพาะเรื่องน้ำหนักตัวเพิ่ม<sup>(38-40)</sup>

ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ selective AI เป็นฮอร์โมนตัวที่สองหลังจากที่โรคกระดูกหลังได้ tamoxifen แต่อาจพิจารณาใช้ progestin ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยผอมหรือมีเบื่ออาหารร่วมด้วยเพราะ progestin ทำให้ผู้ป่วยอยากอาหารและน้ำหนักเพิ่มขึ้น

ในกรณีที่ใช้ selective AI เป็นฮอร์โมนตัวแรก อาจพิจารณาใช้ tamoxifen เป็นฮอร์โมนตัวที่สอง

**5.2.3** ฮอร์โมนตัวที่สามที่ควรใช้กรณีที่โรคกระดูกมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวที่สอง หนึ่งคือ progestin ( megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate) หรือ selective aromatase Inhibitor ( เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane )

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

มีรายงานการใช้ AI ในผู้ป่วยที่โรคกระดูกหลังให้ tamoxifen และ progestin แล้วพบว่าการตอบสนอง<sup>(41)</sup> ในกรณีที่เคยได้ AI เป็นฮอร์โมนตัวที่สองแล้วโรคกระดูก แนะนำให้ใช้ progestin เป็นตัวต่อไป

## 6 ขนาดของฮอร์โมนแต่ละชนิดที่แนะนำให้ใช้:

### Antiestrogen:

Tamoxifen 20 mg/day per oral

Toremifene 60 mg/day per oral

### LHRH agonist:

Leuprolide 3.75 mg subcutaneous q 4 weeks

Goserelin 3.6 mg subcutaneous at anterior abdominal wall q 4 wks

### Selective 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

## II. การใช้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

1. ข้อบ่งชี้:
  - 1.1 ผู้ป่วยที่มีผล ER และ PR เป็นผลลบ
  - 1.2 ผู้ป่วยที่โรคลุกลามหรือคือต่อฮอร์โมน
  - 1.3 ผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายอย่างรวดเร็วและอาจมีอันตรายถึงชีวิต เช่น กระจายไปตับ,ปอด (lymphangitic spread) หรือสมองเป็นต้น

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ กลุ่มที่ให้เคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการ แต่มีการศึกษาแบบ metaanalysis และ population-based cohort ที่บ่งว่าเคมีบำบัดช่วยให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นประมาณ 6-9 เดือน<sup>(42,43)</sup>

- 2 ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับฮอร์โมนพร้อมกัน แต่ให้ใช้ต่อกัน

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

การใช้เคมีบำบัดพร้อมกับฮอร์โมนไม่ได้ทำให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว<sup>(3,4,44-53)</sup>

- 3 ชนิดของเคมีบำบัด:

3.1 กรณีของยาสูตรแรก: แนะนำให้ใช้ classical CMF หรือ Anthracycline-containing regimen เช่น FAC, AC, EC, หรือ FEC เป็นต้น ดังนี้:

3.1.1 กรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน: แนะนำให้ใช้ classical CMF หรือ Anthracycline-containing regimen เช่น FAC, AC, EC, หรือ FEC เป็นต้น

3.1.2 กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนนานเกิน 2 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดเดิมที่ได้โดยเฉพาะ classical CMF ในกรณีของ Anthracycline-containing regimen แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดใหม่แทน

3.1.3 กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนนานน้อยกว่า 2 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดใหม่แทน

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีการศึกษาแบบ metaanalysis พบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัวพร้อมกันจะได้ประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียว โดยมี relative hazard ratio (HR) ของช่วงชีวิตเป็น 0.70 (95% confidence intervals (CIs) 0.59-0.84)<sup>(4)</sup> 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<sup>(55)</sup>

Anthracycline-containing regimen มีการตอบสนองที่ดีกว่าและมีช่วงชีวิตที่ดีกว่า CMF เล็กน้อยโดยมี relative HR 0.89 (95% CIs 0.82-0.97) <sup>(4)</sup> 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 <sup>(56-62)</sup> จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาชุดแรกในขณะนี้

### 3.2 กรณีของยาสูตรที่สองเมื่อโรคลุกลามหลังให้ยาชุดแรก:

3.2.1 กรณีที่เคยได้ Anthracycline-containing regimen เป็นยาสูตรแรก แนะนำให้ใช้ Taxanes (docetaxel หรือ paclitaxel) (ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1, คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A) หรือ ยาตัวอื่น เช่น Vinorelbine, capecitabine, gemcitabine หรือ CMF เป็นต้น (ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1, คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B) เป็นยาสูตรที่สอง

3.2.2 กรณีที่ใช้ CMF เป็นยาสูตรแรก แนะนำให้ใช้ Anthracycline-containing regimen เป็นยาสูตรที่สอง แล้วค่อยพิจารณาใช้ ยาตัวอื่น ดังที่กล่าวไว้ใน 3.2.1 ต่อไป

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการ แต่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่าง ยาใหม่ในกลุ่ม Taxane และ Vinorelbine เทียบกับยาเก่าที่เคยใช้ในอดีตพบว่าสามารถทำให้มีช่วงชีวิตยืนยาวขึ้น <sup>(50,63-66)</sup> มีรายงานเปรียบเทียบระหว่างการใช้ docetaxel ร่วมกับ capecitabine กับ docetaxel เพียงตัวเดียว ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ anthracycline มาก่อน พบว่าการใช้ docetaxel ร่วมกับ capecitabine ทำให้มีช่วงชีวิตเพิ่มมากขึ้น (14.5 เดือน กับ 11.5 เดือน;  $p=0.0126$ ) เมื่อเทียบกับ docetaxel เพียงตัวเดียว <sup>(54)</sup> มีรายงานเปรียบเทียบระหว่างการใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine กับ paclitaxel เพียงตัวเดียว ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ anthracycline มาก่อน พบว่าการใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine ทำให้มี progression-free survival และ overall survival เพิ่มมากขึ้น เมื่อเทียบกับ paclitaxel เพียงตัวเดียว <sup>(79,82)</sup> มีรายงานการใช้ capecitabine, gemcitabine และ Vinorelbine ในผู้ป่วยที่เคยได้ anthracycline มาก่อน แล้วพบว่ามี การตอบสนอง <sup>(80)</sup>

3.3 กรณีของยาสูตรที่สามเมื่อโรคลุกลามหลังให้ยาสูตรที่สอง: แนะนำให้ใช้ Capecitabine หรือ Vinorelbine หรือ Gemcitabine ในกรณีที่เคยได้ Taxane เป็นยาสูตรที่สอง หรือพิจารณาเข้าโครงการศึกษา (clinical trial) หรือรักษาตามอาการแล้วแต่กรณี

ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B

มีการศึกษาแบบ Phase II ของ Capecitabine ในผู้ป่วยที่ต่อ Anthracycline และ Taxane พบว่ามีการตอบสนอง 20% <sup>(67)</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ Phase II ของ Vinorelbine และ Gemcitabine ในผู้ป่วยที่ต่อ Taxane แล้วพบว่ามี การตอบสนองเช่นกัน <sup>(68,69)</sup>

4. ระยะเวลาของการให้ยาเคมีบำบัด: ในกรณีที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดไป  
ระยะหนึ่ง ( 6-8 ชุด ) แล้วหยุด หรือให้ไปเรื่อยๆ จนกว่าโรคจะลุกลามต่อไป

ข้อแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เคมีบำบัดแบบ intermittent กับ continuous พบว่าผลการศึกษา ยัง  
ไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่าวิธีไหนดีกว่ากันเพราะมีทั้งข้อมูลที่ว่า การให้แบบ continuous ไม่ได้ทำให้ ช่วงชีวิต  
ยืนยาวขึ้น เมื่อเทียบกับ intermittent<sup>(70-74)</sup> แต่อาจมี progression-free survival เพิ่มมากขึ้น<sup>(70,72,73)</sup> บางรายงานพบว่า  
การให้แบบ continuous มีทั้ง progression-free survival และ overall survival เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับแบบ  
intermittent<sup>(75,76)</sup> อย่างไรก็ตามการให้แบบ continuous มีผลข้างเคียงมากกว่าแบบintermittent

5. บทบาทของ high-dose chemotherapy และ bone marrow transplantation หรือ stem cell support : ไม่  
แนะนำให้ใช้วิธีการรักษาดังกล่าวในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในขณะนี้

ข้อแนะนำ: ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

มีข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการใช้ high-dose chemotherapy ไม่ทำให้ชีวิตยืนยาวขึ้น แต่มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น<sup>(77,78)</sup>

6. ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้:

. <b>CMF regimen:</b>	cyclophosphamide	100 mg/m <sup>2</sup> /day po d1-14
( q 4 weeks )	Methotrexate	40 mg/m <sup>2</sup> IV d1,8
	5-FU	600 mg/m <sup>2</sup> IV d1,8
. <b>FAC regimen:</b>	5-FU	500 mg/m <sup>2</sup> IV
( q 3 weeks )	Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> IV
	Cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> IV
. <b>AC regimen:</b>	Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> IV
( q 3 weeks )	Cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV
. <b>FEC regimen :</b>	5-FU	500 mg/m <sup>2</sup> IV
( q 3 weeks )	Epirubicin	50-90 mg/m <sup>2</sup> IV
	Cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> IV
. <b>EC regimen:</b>	Epirubicin	60-90 mg/m <sup>2</sup> IV
( q 3 weeks )	Cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV
<b>Paclitaxel</b>		175 mg/m <sup>2</sup> IV over 3 hours q 3 weeks
<b>Docetaxel</b>		70-100 mg/m <sup>2</sup> IV over 1 hour q 3 weeks

<b>Gemcitabine</b>	800-1250 mg/m <sup>2</sup> IV over 30 minutes d1,8,15 q 4 weeks
<b>Vinorelbine</b>	25-30 mg/m <sup>2</sup> IV over 6-10 minutes d1,8 q 3 weeks
<b>Capecitabine</b>	1250 mg/m <sup>2</sup> PO bid pc d1-14 q 3 weeks

III. การใช้ Trastuzumab ในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย: แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ การย้อม HER-2 โดยวิธี immunohistochemical stain (IHC) เป็น 3+ หรือ 2+ร่วมกับ Fluorescence in situ hybridization (FISH) เป็นผลบวกเท่านั้น และอาจพิจารณาใช้ร่วมกับ Taxane เป็นยาสูตรแรกในกรณีที่เคยได้ anthracycline มาก่อน

ข้อแนะนำ: ระดับ 1,

คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A

การใช้ Trastuzumab ควรอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางเคมีบำบัดเป็นหลัก และพิจารณาใช้ในผู้ป่วยเป็นรายๆไป

มีรายงานการใช้ Trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ในผู้ป่วยที่มี HER-2 เป็นผลบวกทั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้และเคยได้เคมีบำบัดมาก่อน พบว่ามีการตอบสนอง 26% และ 15% ตามลำดับ มีรายงานการใช้ Trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับการใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว พบว่าการใช้ Trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัดมีการอยู่รอดโดยเฉลี่ยที่ดีกว่าการใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Trastuzumab จะได้ผลดีเฉพาะในผู้ป่วยที่มี HER-2 โดยการย้อมวิธี IHC เป็น 3+ หรือ 2+ร่วมกับ FISH เป็นผลบวกเท่านั้น<sup>(81)</sup> มีรายงานการใช้ Trastuzumab ร่วมกับ taxane (paclitaxel or docetaxel) เปรียบเทียบกับการใช้ taxane เพียงอย่างเดียว พบว่า Trastuzumab ร่วมกับ taxane มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ taxane เพียงอย่างเดียวทั้งในแง่ response rate, progression-free survival และ overall survival<sup>(83,84)</sup>

IV. แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ( ดูแผนภูมิที่ 1-3)

## 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, Ghersi 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, GebSKI 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. Ingle JN, Twito DI, Schaid DJ, et al. Combination hormonal therapy with tamoxifen plus fluoxymesterone versus tamoxifen alone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Cancer* 1991;67:886-891.
11. Ingle JN, Twito DI, Schaid DJ, et al. Randomized clinical trial of tamoxifen alone or combined with fluoxymesterone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:825-831.

12. Bishop JF, Smith JG, Jeal PN, et al. The effect of danazol on tumour control and weight loss in patients on tamoxifen therapy for advanced breast cancer : a randomised double-blind placebo controlled trial. *Eur j Cancer* 1993;29A:814-818.
13. Heinonen E, Alanko A, Grohn P, Rissanen P. Nandrolone decanoate added to tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985;5:75-80.
14. De Lena M, Tommasi S, Schittulli F, Lorusso V, Paradiso A. Sequential alternate administration of tamoxifen and medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer: clinical -biological randomized study. *Tumori* 1990;76:190-195.
15. 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
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Mecklenburg RS, Lipsett MB. Disappearance of metastatic breast cancer after oophorectomy. *N Engl J Med* 1973;289:845-6.



25. Bajetta E, Celio L, Zilembo N, et al. Ovarian function suppression in premenopausal advanced breast cancer. *Tumori* 1994;80:28-32.
26. 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.
27. 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)
28. Henderson IC, Canellos Gp. Cancer of the breast: the past decade (first of two parts). *N Engl J Med* 1980;302:17-30.
29. Buzdar AU. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:291-304
30. 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
31. Pearson OH, Manni A, Arafah BM. Antiestrogen treatment of breast cancer: an overview. *Cancer Res* 1982;42:Suppl:3424s-9s.
32. 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.
33. 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.
34. Hayes DF, Van Syl JA, Hacking A, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2556-2566
35. Dirix L, Piccart J, Lohrisch C, et al. Efficacy of and tolerance to Exemestane (E) versus Tamoxifen (T) in 1<sup>st</sup>. line hormone therapy (HT) of postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC Breast Group) Phase II trial with Pharmacia and Upjohn. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:29a (abstr 114)
36. 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.
37. 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.
38. 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

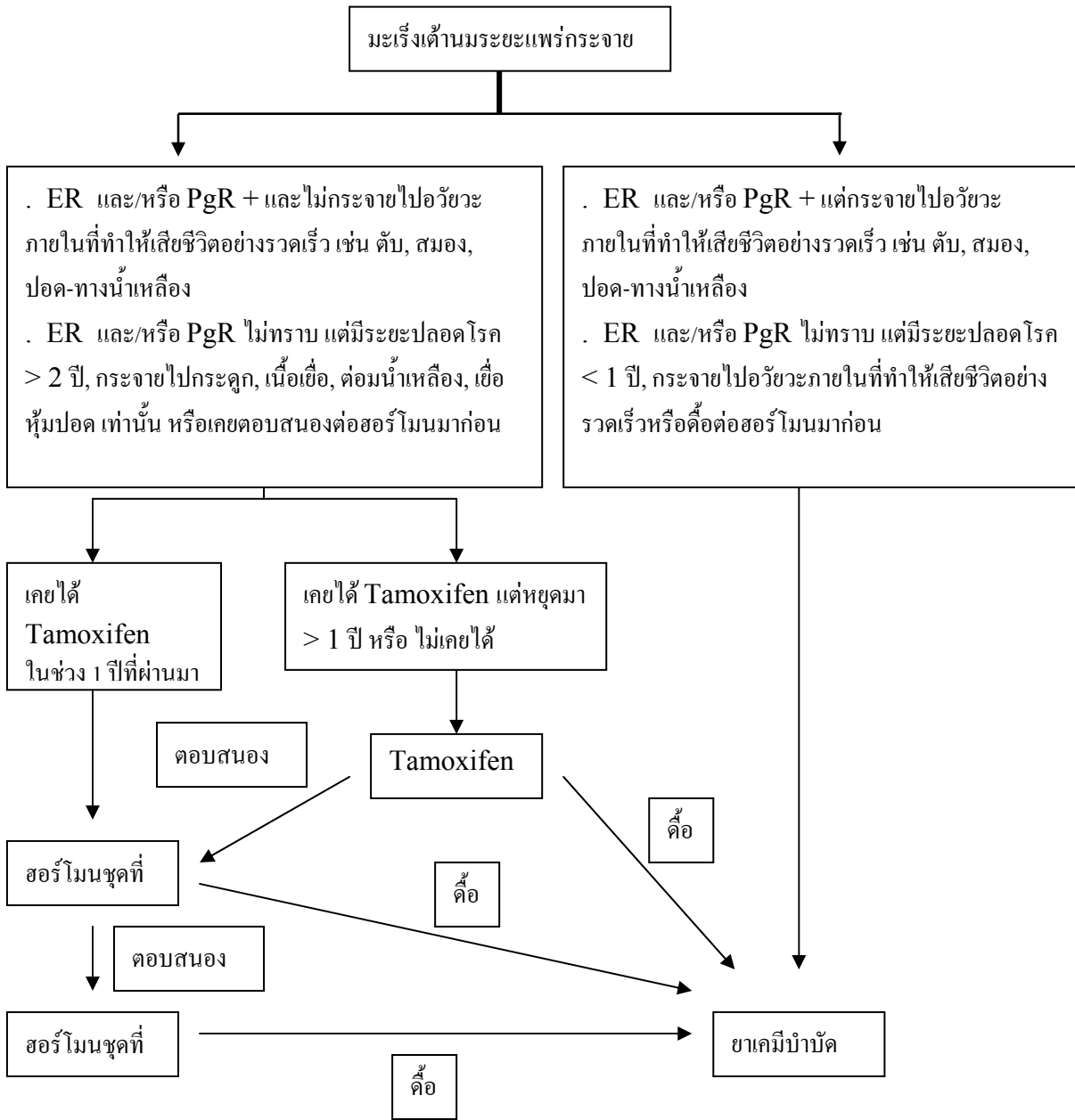
39. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453-461
40. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix 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
41. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:881-894
42. A'Hern R, Ebbs S, Baum M. Does chemotherapy improve survival in advanced breast cancer? A statistical overview. *Br J Cancer* 1988;57:615-8.
43. Cold S, Jensen N, Brincker H, et al. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer - A population-based study of patients treated in the 1950s,1960s and 1970s. *Eur J Cancer* 1993;29A:1146-52.
44. Boccardo F, Rubagotti A, Rosso R, Santi L. Chemotherapy with or without tamoxifen in postmenopausal patients with late breast cancer. A randomized study. *J Steroid Biochem* 1985;23:1123-1127
45. Mouridsen HT, Rose C, Engelsmann E, Sylvester R, Rotmensz N. Combined cytotoxic and endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. A randomized EORTC study of CMF vs CMF+ tamoxifen. *J Steroid Biochem* 1985;23:1141-1146.
46. Tominaga T, Abe O, Ohshima A, et al. Comparison of chemotherapy with or without medroxyprogesterone acetate for advanced or recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:959-964.
47. Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, Lund E, Hannisdal E, Host H. Chemotherapy with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in oestrogen-receptor-negative advanced breast cancer. Norwegian Breast Cancer Group . *Eur J Cancr* 1992;28:390-394.
48. Falkson G, Gelman R, Tormey D, et al. Treatment of metastatic breast cancer in premenopausal women using CAF with or without oophorectomy: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1987;5:881-9.
49. Cavalli F, Beer M, Martz G, et al. Concurrent or sequential use of cytotoxic chemotherapy and hormone treatment in advanced breast cancer: report of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Br Med J* 1983;286:5-8.
50. Bergh J, Jonsson PE, Blimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2001;40:253-281

51. Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, Tormey DC, Wolter JM, Cummings FJ. Ten-year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study . J Clin Oncol 1995;13:1453-1458.
52. Viladiu P, Alonso MC, Avella A, et al. Chemotherapy versus chemotherapy plus hormonotherapy in postmenopausal advanced breast cancer patients. A randomized trial. Cancer 1985;56:2745-2750.
53. Perry MC, Kardinal CG, Korzun AH, et al. Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081. J Clin Oncol 1987;5:1534-1545
54. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-23.
55. Engelsman E, Klijn J, Rubens R, et al. Classical CMF vs a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC breast cancer co-operative group phase III trial (10808). Eur J Cancer 1991;27:966-70.
56. Nabholz JA, Falkson G, Campos D, et al. A Phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:127a (abstr 485)
57. Nabholz JA, Paterson A, Dirix L, et al. A Phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (D) and cyclophosphamide (C) (TAC) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (Pts) with metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:22a (abstr 83)
58. Carmichael J. UKCCCR trial of Epirubicin and Cyclophosphamide (EC) Vs Epirubicin and Taxol\* (ET) in the first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:22a (abstr 84)
59. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al. 6 cycles of Epirubicin/Docetaxel (ET) versus 6 cycles of 5FU Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) as first line metastatic breast cancer (MBC) treatment. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:42a (abstr 163)
60. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin/Taxol versus Doxorubicin/ Cyclophosphamide as first line chemotherapy in metastatic breast cancer: A Phase III study. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:73a (abstr 282)
61. Pluzanska A, Pienkowski T, Jelic S, et al. Phase III multicenter trial comparing Taxol/Doxorubicin (AT) vs 5-fluorouracil/doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) as a first line treatment for patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1999;57:21a

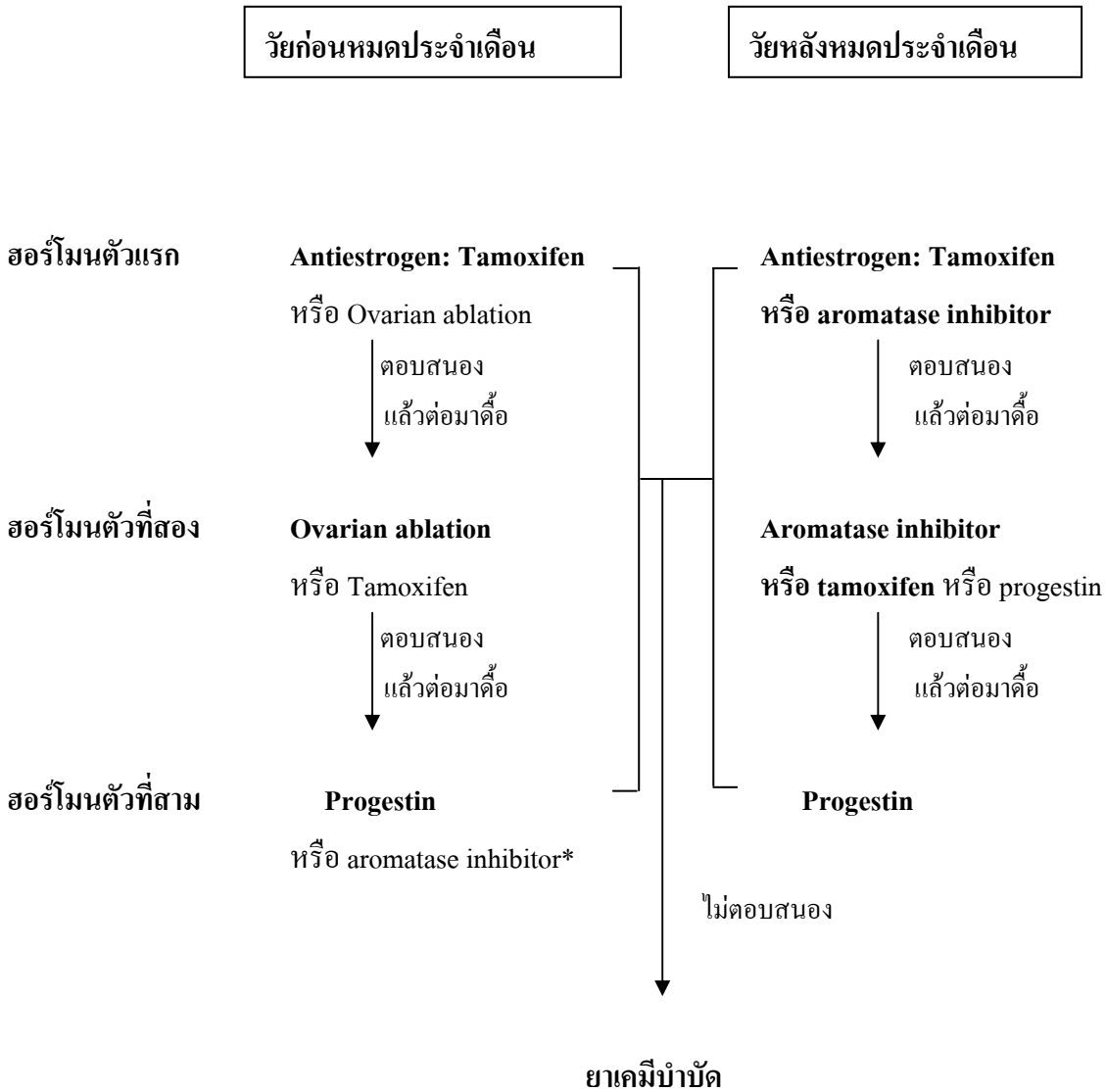
62. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of a randomized Phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707-1715
63. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2567-74
64. Dieras V, Marty M, Tubiana N, et al. Phase II randomized study of paclitaxel vs mitomycin in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22: 33-9.
65. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with cross-over on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1194-201.
66. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomised trial of docetaxel vs mitomycin C plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:1413-24.
67. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485-493
68. Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer: What to expect in 2001 and beyond. *The Oncologist* 2001;6:133-146
69. Burstein HJ, Bunnell CA, Winer EP. New cytotoxic agents and schedules for advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:344-358
70. Muss H, Case L, Richard FI, et al: Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Eng J Med* 1991;325:1342-1348.
71. Harris A, Cantwell B, Carmichael J, et al: Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitoxantrone) for advanced breast cancer. *Lancet* 1990;1:186-190.
72. Falkson G, Gelman R, Pandya K, et al: Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment, *J Clin Oncol* 1998;16:1669-1676.
73. Coates A, GebSKI V, Stat M, et al: Improving quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. *N Eng J Med* 1987;317:1490-1495.
74. Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, et al. A comparison of continuation vs late intensification followed by discontinuation of chemotherapy in advanced breast cancer. A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). *Ann Oncol* 1990;1:36-44

75. Ejlertsen B, Pfeiffer P, Pedersen D, et al: Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. *Eur J Cancer* 1993;29A: 527-531.
76. Dixon A , Jackson L, Chan S, et al: Continuous chemotherapy in responsive metastatic breast cancer: A role for tumour markers? *Br J Cancer* 1993;68:181-185.
77. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Eng J Med* 2000;342:1069-1076
78. Crump M, Gluck S, Stewart D, et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) with autologous peripheral blood stem cell support (ASCT) compared to standard therapy in women with metastatic breast cancer: A National Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:21a (abstr 82).
79. O'Shaughnessy J, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:7 (abstr 25).
80. O'Shaughnessy J, Twelves, Aapro M. Treatment for Anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2002;7 (suppl 6):4-12.
81. Horton J. Trastuzumab use in breast cancer. *Cancer control* 2002; 9: 499-507.
82. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel vs paclitaxel as frontline therapy for metastatic breast cancer: First report of overall survival. . *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:5 (abstr 510).
83. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
84. Extra JM, Cognetti F, Chan S, et al. First-line trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone in women with HER2-positive metastatic breast cancer: results from a randomised phase II trial (M77001). *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 (Suppl1):S34 (abstr 217).

แผนภูมิที่ 1 : แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย



แผนภูมิที่ 2 : แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน



**Antiestrogen:** Tamoxifen, toremifene (only in postmenopausal women)

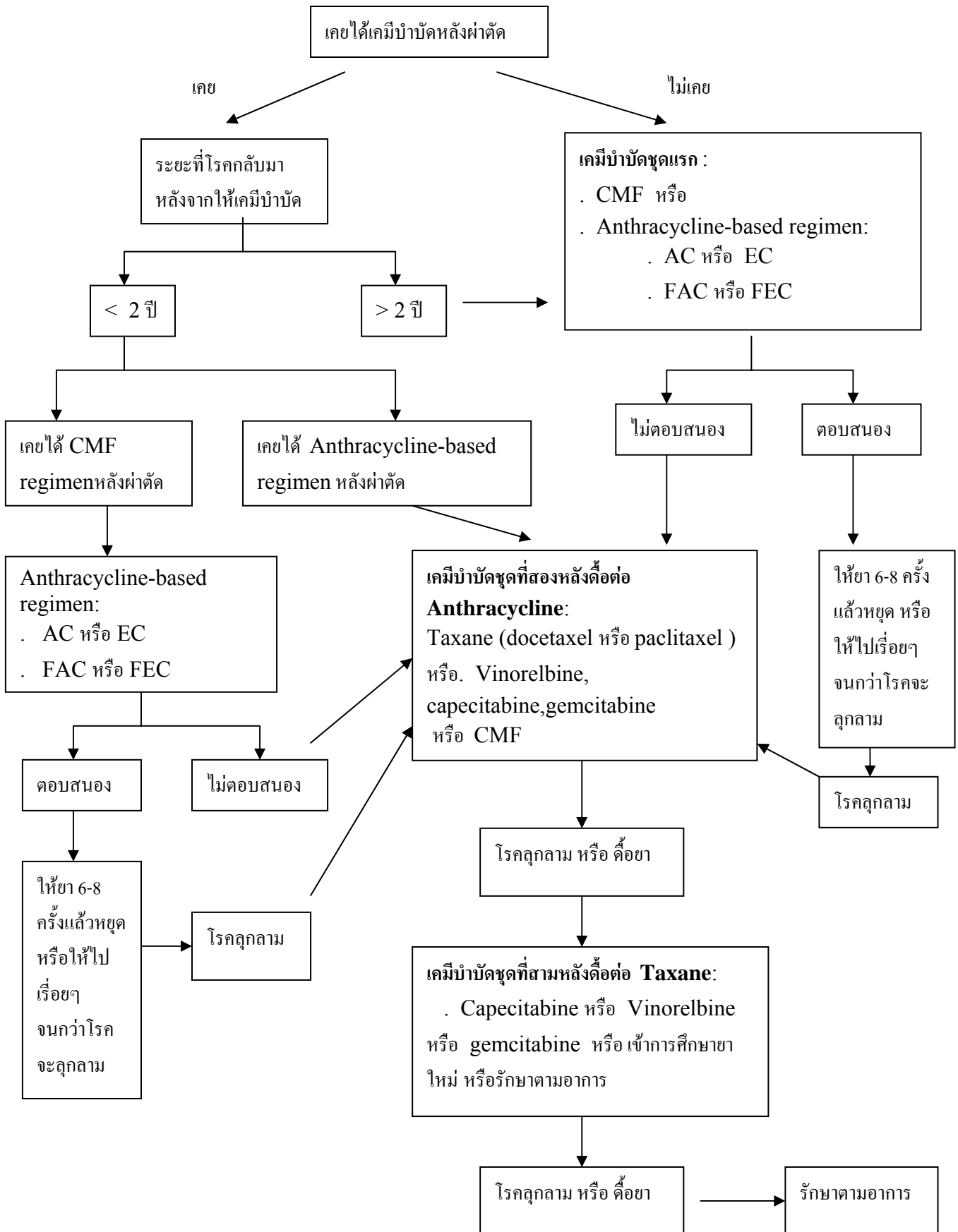
**Ovarian ablation:** by surgery, radiotherapy or LHRH analogues ( goserelin, leuprolide )

**Aromatase inhibitor:** anastrozole, letrozole, exemestane

**Progestin:** Megestrol acetate, medroxyprogesterone acetate

\* หลังทำ ovarian ablation แล้วเท่านั้น

แผนภูมิที่ 3 : แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยเคมีบำบัด





## แนวทางปฏิบัติทางพยาธิวิทยา มะเร็งเต้านม

---

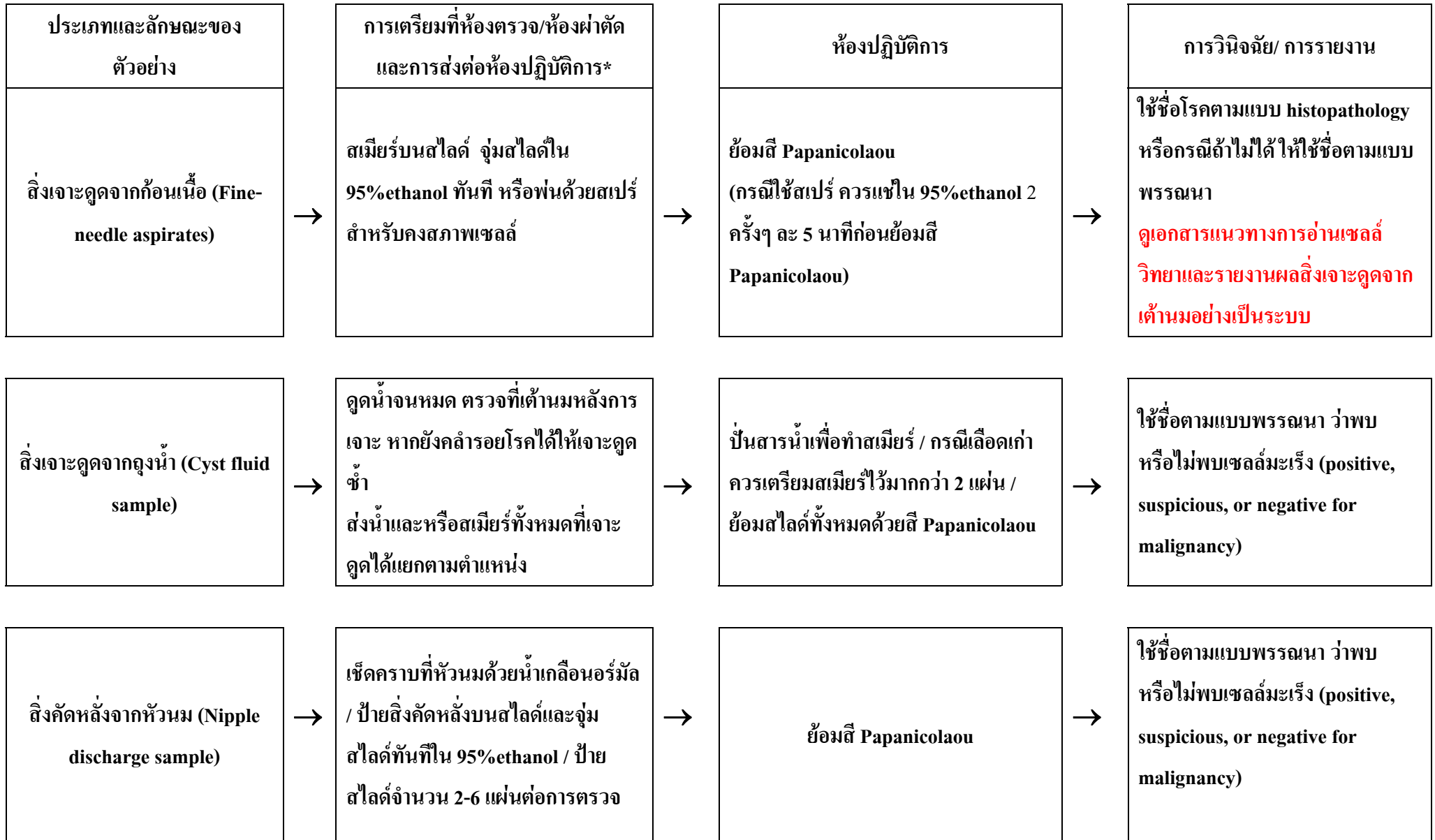
- ◆ แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา
- ◆ แนวทางการอ่านเซลล์วิทยาและรายงานผลสิ่งเจาะดูจากเต้านมอย่างเป็นระบบ
- ◆ แนวทางการตัดชิ้นเนื้อ wide excision
- ◆ แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดเต้านม (mastectomy)
- ◆ แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้
- ◆ หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล ER, PR, HER2

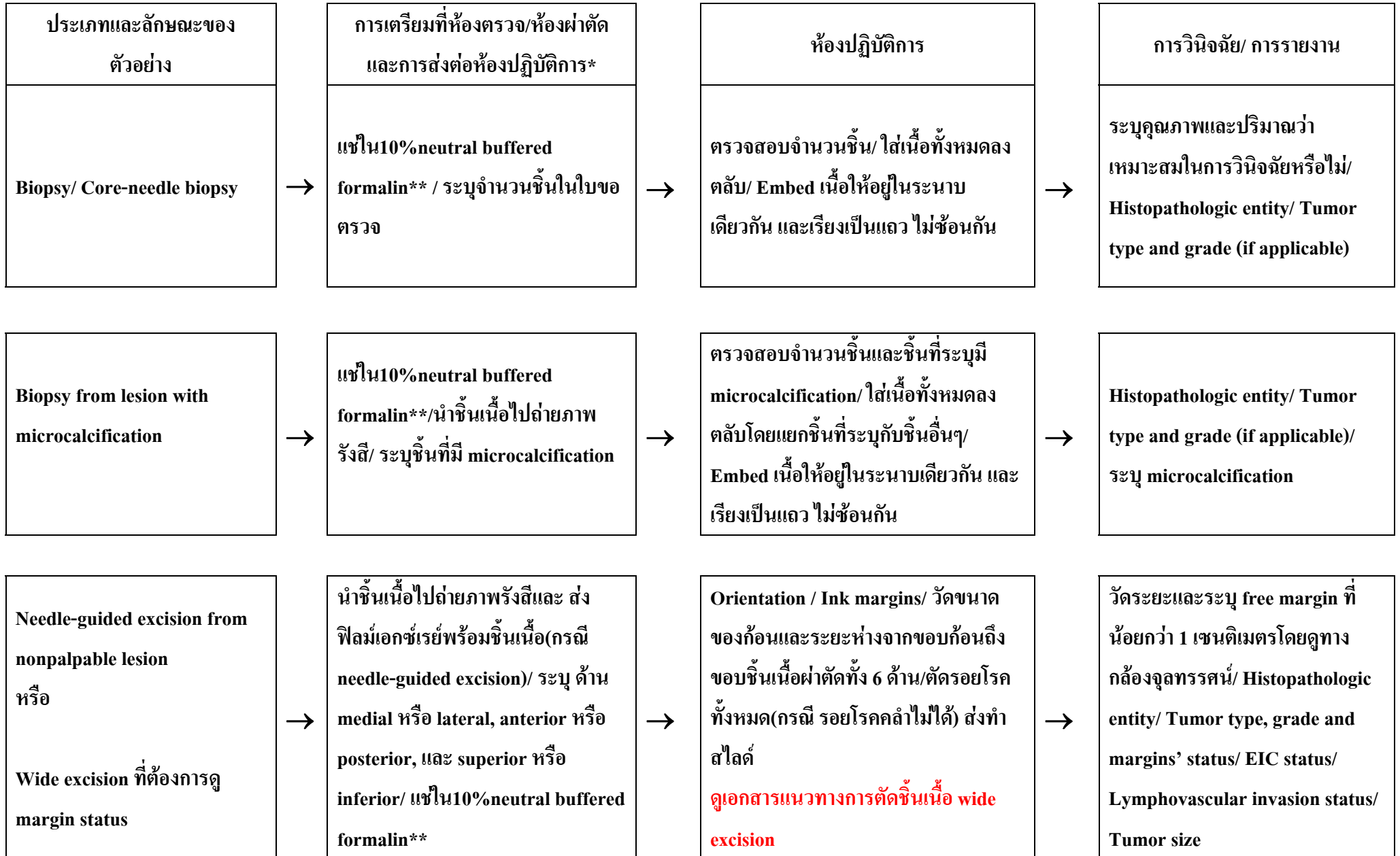
## ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

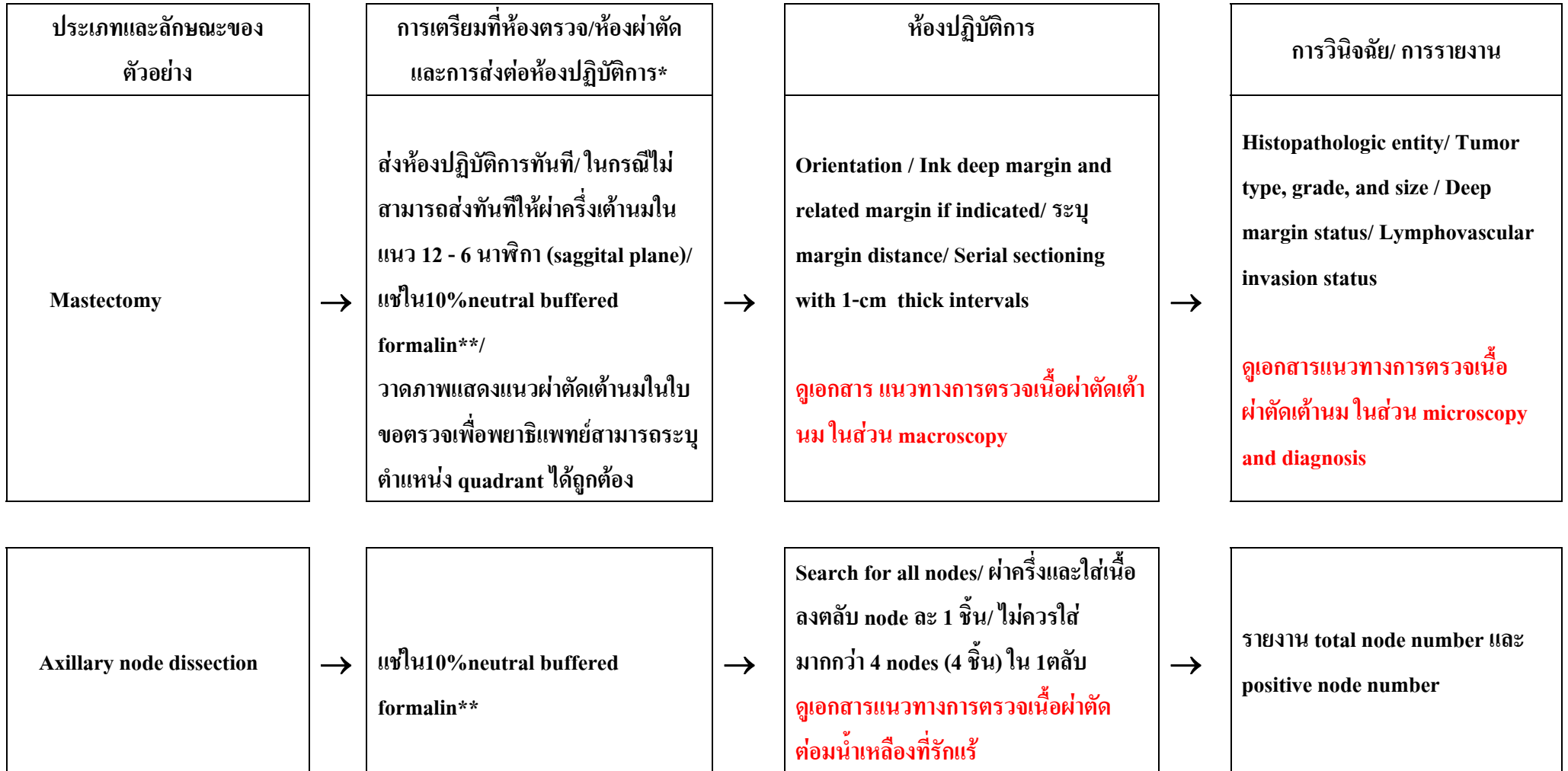
### คณะกรรมการผู้จัดทำ

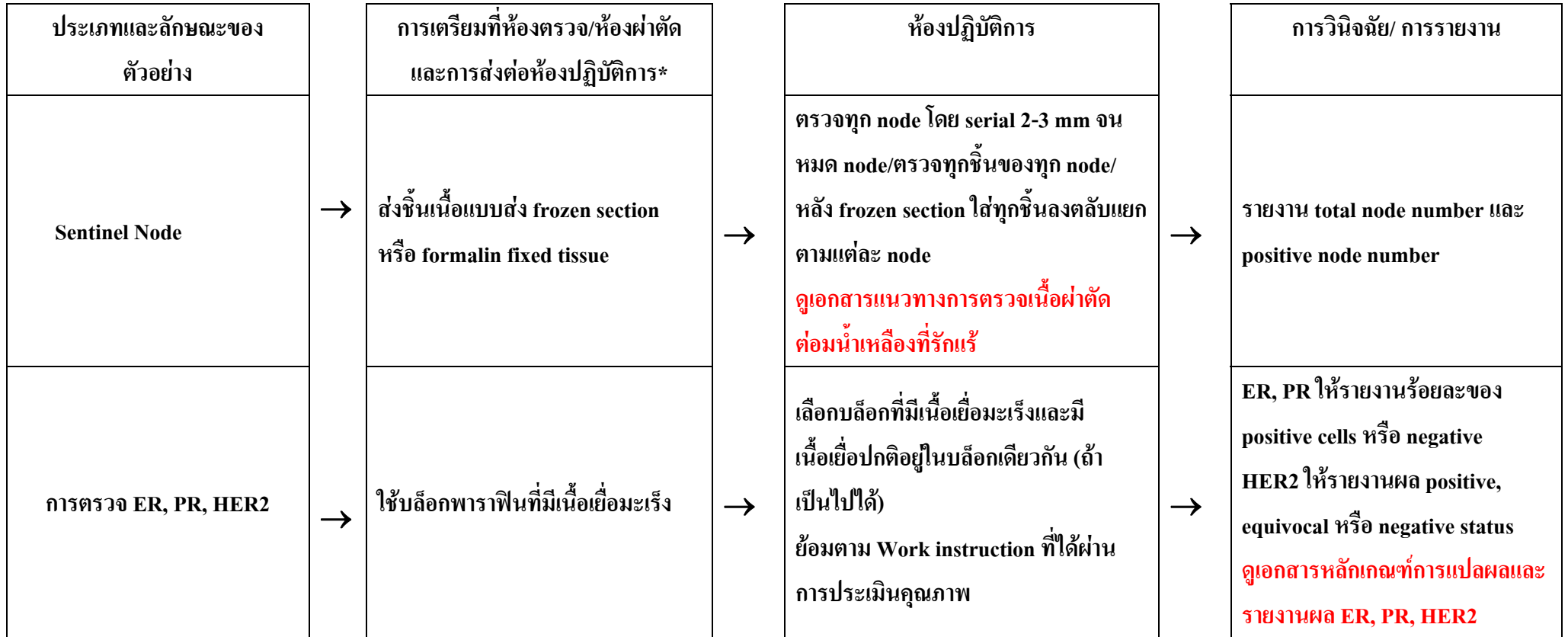
- |                                    |                             |                                   |  |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| 1. นายแพทย์พิเชฐ สัมปทานกุล        | 2. นายแพทย์ทรงคุณ วิญญูวรรณ | 7. แพทย์หญิงภาวิณี สุวรรณกุล      |  |
| 3. นายแพทย์นิพนธ์ ประดิษฐ์ผล       | 4. แพทย์หญิงเบญจพร ไชยวรรณ  | 8. แพทย์หญิงศันสนีย์ วงศ์ไวศยวรรณ |  |
| 5. นายแพทย์พงษ์ศักดิ์ วรรณไกรโรจน์ | 6. พันเอกไพสิฐ เผือกสกนธ์   | 9. นายแพทย์อนันต์ กรลักษ์ณ์       |  |
|                                    |                             | 10. แพทย์หญิงวรนุช ธนากิจ         |  |
|                                    |                             | 11. นายปรีชา เรืองเวชรชัย         |  |

แผนภูมิการเตรียมและการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา









\* ดูเอกสารแนวทางการปฏิบัติการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

\*\* สูตรน้ำยา 10% neutral buffered formalin – Sodium phosphate monobasic ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) 4 g Sodium phosphate dibasic (anhydrous) 6.5 g Distill water 900 ml และ 100% formalin (37%-40% formaldehyde solution) 100 ml

รายการสำหรับตรวจสอบ (Check list items)

Check-list (Input)	Check-list for CA breast ( รายการในใบรายงานผล )
<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Patient identification</li><li>❖ Clinical information</li><li>❖ Radiological findings</li><li>❖ Operative procedure, location (diagram preferred)</li><li>❖ Specimen handling and fixation</li><li>❖ Request for biomarkers (ER, PR, HER2)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Type of carcinoma and grading</li><li>➤ Tumor size</li><li>➤ Node status</li><li>➤ Margins status</li><li>➤ Lymphovascular invasion status</li><li>➤ Biomarkers status (ER, PR, HER2)</li></ul>

## แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

### ประเภทสิ่งส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

- ตัวอย่างเซลล์วิทยา จำแนกตามคุณลักษณะเป็น
  - 1.1. สเมียร์ที่อยู่บนสไลด์
  - 1.2. น้ำที่เจาะดูดจากถุงน้ำ
- ตัวอย่างชิ้นเนื้อ จำแนกตามขนาดได้ 3 ประเภท ได้แก่
  - 2.1. แท่งชิ้นเนื้อเล็กๆ
  - 2.2. ชิ้นเนื้อไม่เกิน 5 เซนติเมตร
  - 2.3. ชิ้นเนื้อเกิน 5 เซนติเมตร

### การเตรียมและดูแลตัวอย่างก่อนส่ง

#### 1.1 การเตรียมสเมียร์บนสไลด์

สิ่งเจาะดูดจากก้อนเนื้อ ให้เตรียมเป็นสเมียร์บนสไลด์ โดยใช้สไลด์ 2 แผ่นประกบแล้วดึงออกจากกัน ต้องไม่บิดหรือกดอย่างแรง เพราะจะทำให้เซลล์ผิดรูปและอ่านผลผิดพลาดได้ ต้องรีบจุ่มสเมียร์ในน้ำยา fixative ทันที สเมียร์ของ nipple discharge ให้ใช้สไลด์ป้ายตรงหัวนมและรีบจุ่มในน้ำยา fixative ทันที

#### น้ำยา fixative มีดังนี้

- 95% ethanol ใช้สำหรับ fix สเมียร์ทั่วไป -- ชื่อสำเร็จรูป จากองค์การเภสัชกรรม หรือ กรมสรรพสามิต
- spray fixatives (สารคงสภาพในสเปรย์) ใช้สำหรับ fix สเมียร์ทั่วไปเหมือน 95% ethanol การใช้ต้องถือสเปรย์พ่นในระยะห่างมากกว่า 1 ฟุต เพื่อไม่ให้เกิด artifact -- ที่มีผลผลิตจำหน่าย คือ Cell-Fixx ของ ThermoShandon, S.B.Spray-Fixx ของ บริษัท เอส บี พยาธิแลป
- สูตร 0.1% formal saline – ส่วนผสมคือ NaCl 9 g., Distill water 1,000 ml และ 100% formalin (37%-40% formaldehyde solution) 2.5 ml - ใช้สำหรับเตรียมสเมียร์ที่ต้องการตรวจ ER, PR, HER2 โดยเตรียมเป็นสเมียร์แห้ง จุ่มใน 0.1% formal saline นาน 15 นาที จากนั้น จุ่มสเมียร์ใน 95% ethanol นาน 15 นาทีจึงนำไปย้อม หรือแช่ทิ้งไว้จนกว่าจะถึงเวลาข้อม

#### 1.2 การดูแลตัวอย่างที่เป็นน้ำ

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

#### 2.1 การเตรียมและดูแลแท่งชิ้นเนื้อเล็กๆ

แท่งชิ้นเนื้อเล็กๆ ได้จากการทำ core needle biopsy หรือ mammotome ให้วางแท่งชิ้นเนื้อเป็นเส้นตรงบนกระดาษแข็งหรือในตลับ ก่อนแช่ใน 10% neutral buffered formalin

#### 2.2 การเตรียมและดูแลชิ้นเนื้อไม่เกิน 5 เซนติเมตร

ชิ้นเนื้อขนาดไม่ใหญ่สามารถแช่ใน 10% neutral buffered formalin ได้เลย โดยให้ปริมาตรของน้ำยามากกว่า 10 เท่าของชิ้นเนื้อ

### 2.3 การเตรียมและดูแลชิ้นเนื้อเกิน 5 เซนติเมตร

ชิ้นเนื้อขนาดใหญ่ เช่น mastectomy หรือ ก้อนเนื้อที่มีขนาดเกิน 5 เซนติเมตร กรณีที่ต้องส่งเนื้อตรวจนอกสถาบัน หรือต้องเก็บไว้นานมากกว่า 6 ชั่วโมงที่จะได้ตรวจชิ้นเนื้อ ต้องผ่าครึ่งชิ้นเนื้อก่อนแช่ใน 10% neutral buffered formalin ทั้งนี้ เพื่อให้การ fix ของเนื้อได้สมบูรณ์



ภาพแสดงการผ่าครึ่ง mastectomy specimen ก่อนแช่ใน 10% neutral buffered formalin

#### ใบขอตรวจ

ต้องมีรายละเอียดดังนี้

1. ชื่อ-นามสกุล, H-N (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 ไปตรวจยัง Lab ที่สอง)

##### 1. การส่งภายในสถาบันเดียวกัน

ส่งตัวอย่างและใบขอตรวจมาที่ห้องปฏิบัติการในวันนั้นหรือตามข้อตกลงภายในสถาบัน ระวังไม่ให้ formalin หกใส่ใบขอตรวจ

##### 2. การส่งตรวจนอกสถาบัน

2.1 ต้องแยกตัวอย่างเซลล์วิทยาและชิ้นเนื้อออกจากกัน โดยแยกการห่อพัสดุ

2.2 ส่งตัวอย่างโดยห่ออยู่ในพัสดุที่แน่นหนาและใบขอตรวจที่แยกไม่ให้ถูกกับ formalin ไปยังห้องปฏิบัติการตามข้อตกลง



# แนวทางการอ่านเซลล์วิทยาและรายงานผลสิ่งเจือจางจากเต้านมอย่างเป็นระบบ

## บทนำ

การวินิจฉัยตัวอย่างทางเซลล์วิทยาเป็นอันหนึ่งใน triple test ซึ่งใช้ในการพิจารณาแนวทางการดูแลรักษารอยโรคของเต้านม โดยร่วมกับการวินิจฉัยเงาภาพทางรังสีวิทยาและข้อมูลทางคลินิกในการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา มีองค์ประกอบหรือมิติที่แยกได้เป็น 3 ส่วน คือ การอ่านสเมียร์ การแปลผล และการรายงานผล แต่ละส่วนมีความสำคัญและรายละเอียดในการสื่อสารเพื่อให้เข้าใจตรงกัน นอกจากนี้ควรมีระบบการตรวจสอบคุณภาพเพื่อให้ผลการวินิจฉัยมีความถูกต้องมากที่สุด

## การอ่านสเมียร์

**ความสำคัญ** การอ่านสเมียร์เป็นส่วนแรก สามารถให้ผู้ช่วยหรือนักเซลล์วิทยาทำแทนพยาธิแพทย์ได้ ทั้งนี้ เพื่อให้เป็นแนวทางเดียวกัน และไม่ให้เกิดความสับสน จึงเสนอหลักเกณฑ์ในการอ่านและการบันทึกผลการอ่านเซลล์วิทยาของเต้านมอย่างเป็นระบบขึ้น

## ระบบของการอ่าน

อ่าน และบันทึกผล ตามลำดับ ดังนี้

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

## รายละเอียด

### •คุณลักษณะและปริมาณของสิ่งเจือจางที่เห็นด้วยตา

- 1.1 บันทึกว่าสิ่งเจือจางที่ได้รับเป็นน้ำ 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)

## •การประเมินปริมาณเซลล์และพื้นหลังสเมียร์ ที่เห็นจากกำลังขยายต่ำ

### 2.1 หลักเกณฑ์ในการประเมินปริมาณเซลล์ มีดังนี้

จำนวนเซลล์มากกว่า 100 ตัว = ปริมาณเซลล์มาก (high cellularity)

จำนวนเซลล์ระหว่าง 10 - 100 ตัว = ปริมาณเซลล์ปานกลาง (moderate cellularity)

จำนวนเซลล์น้อยกว่า 10 ตัว = ปริมาณเซลล์น้อย (low cellularity)

(หมายเหตุ ให้แยกเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว ไขมัน และไฟบริส เป็นพื้นหลัง)

### 2.2 บันทึกผลการประเมิน โดยแยกเป็น ปริมาณเซลล์ที่อยู่เดี่ยวๆ และ ปริมาณเซลล์ที่อยู่เป็นกลุ่ม

## •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

## •การตรวจเซลล์ที่อยู่เป็นกลุ่ม

4.1 เซลล์กลุ่มใหญ่มากมีหรือไม่ (มีเซลล์มากกว่าร้อยตัวในกลุ่ม) ถ้ามี มีรูปแบบของการจัดเรียงตัวพิเศษหรือไม่

- 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 เซลล์กลุ่มเล็กและกลางจำนวนมากใหม่ มีรูปแบบการจัดเรียงตัวพิเศษหรือไม่

- ถ้ามีมากกว่า 10 กลุ่ม ถือว่า มาก
- รูปแบบการจัดเรียงตัวพิเศษมี ดังนี้
  - Open, angulated tubule
  - Linear cord
  - Monolayered sheet
  - 3-D aggregate
  - Papillary-frond like

4.3 มีเซลล์ลักษณะผิดปกติและมะเร็งหรือไม่

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

#### •การตรวจพื้นหลังสเมียร์

5.1 พื้นหลังสเมียร์มีลักษณะจำเพาะหรือไม่

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

#### การแปลผล

**ความสำคัญ** เป็นส่วนที่สอง หลังจากการอ่านสเมียร์ นำผลการอ่านมาแปลผล โดยมีวิธีการแปลผลแยกเป็นสองระบบ คือ การแปลผลจากลักษณะสเมียร์ (cytomorphologic base) และ การแปลผลตามโรคและการเปลี่ยนแปลงของเต้านม (clinicopathological entities base) การแปลผลวิธีหลังต้องใช้พยาธิแพทย์หรือแพทย์ที่มีความชำนาญ

## รายละเอียด

### 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

### 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 ใช้สำหรับสื่อสารถึงผลการวินิจฉัยซึ่งมีความหมายรวมถึงความมั่นใจในผลอยู่ด้วย เพื่อแพทย์ที่รับผลจะใช้ในการตัดสินใจในการดูแลรักษาต่อไป 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

- ระวัง **artifact**

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง forcefully smeared discohesion และ degenerating apocrine cells in cyst

### •คู่มือการขยายตัวอย่างรวดเร็ว

ในการปฏิบัติงาน ควรมีลำดับการทำงานดังนี้

- คู่มือการขยายตัวอย่างรวดเร็วเพื่อแยก large volume, high cellularity smear ออกจาก small volume, high cellularity และแยก cyst ออกจาก non-cyst เป็นต้น
- คู่มือการขยายตัวอย่างรวดเร็วเพื่อแยกเซลล์เดี่ยว เซลล์กลุ่ม และพื้นหลัง และประเมินเชิงปริมาณ
- คู่มือการขยายตัวอย่างรวดเร็วเพื่อดูรายละเอียดเซลล์เดี่ยว เซลล์กลุ่ม และพื้นหลัง
- คู่มือการขยายตัวอย่างรวดเร็วเพื่อเชื่อมโยงก่อนวินิจฉัย

### •ตรวจสอบการอ่านกับทางคลินิกและรังสีวิทยา

ควรมีการประชุมร่วมทางคลินิก รังสีวิทยา และพยาธิวิทยาเป็นประจำเพื่อเชื่อมโยงเซลล์วิทยากับลักษณะทางคลินิกกับรังสีวิทยา ถ้ามีความขัดแย้ง ควรพิจารณาทำการตัดชิ้นเนื้อหรือตรวจเพิ่มเติม การตรวจสอบอยู่เสมอมักทำให้เกิดความมั่นใจและลดข้อผิดพลาด

การอ่านมะเร็งที่เป็นเซลล์ขนาดเล็ก และเซลล์ที่มีการพัฒนาการดี ต้องอาศัยประสบการณ์และความชำนาญของพยาธิแพทย์

### เอกสารอ้างอิง:

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, 3<sup>rd</sup> 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 การผูกค้ายและภาพเอ็กซเรย์ชิ้นเนื้อ (ถ้ามี) จะช่วยมากในการใช้อ้างอิงตำแหน่งและด้านต่างๆขณะทำการตรวจชิ้นเนื้อ การถ่ายภาพชิ้นเนื้อจะมีประโยชน์มากสำหรับการตรวจสอบภายหลัง

### ขั้นตอนการตรวจ

1. ศึกษารายละเอียดและการวางทิศทางของชิ้นเนื้อ
2. วัดขนาดของชิ้นเนื้อทั้งตามแนวกว้าง (medio-lateral), แนวสูง (cranio-caudal), และแนวลึก (antero-posterior) บันทึกเป็นหน่วยเซนติเมตร
3. วางแผนทิศทางที่จะทำการตัด (serial section) โดยพิจารณาจากภาพเอ็กซเรย์และหรือลักษณะรอยโรค ประกอบจากประสบการณ์ แนะนำให้ตัด coronal plane จะได้เห็นรอยโรควางตัวในแนวกว้างและแนวสูงชัดเจน
4. ทาสี (ink) เพื่อระบุขอบของด้านต่างๆของชิ้นเนื้อ
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. กรณีที่ไม่สามารถมองเห็นรอยโรคชัดเจน หรือขอบรอยโรคไม่ชัด ให้รอตรวจสอบรอยโรคและการวัดระยะห่างโดยการดูทางกล้องจุลทรรศน์

### 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. ต้องระบุตำแหน่งต่างๆของเนื้อในทุกตลับให้ชัดเจน



## 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 greatest 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 from 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 is 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

### **Tumor mass(es)/Residual tumor(s):**

- **Histologic subtype:** According to WHO classification or other internationally accepted classification

- **Grade:**

**1. 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)

**2. Ductal carcinoma in situ:** Employ the international grading system, specify the system used.

- **Estimated size:** Macroscopic or Microscopic Measurement (see appendix-4)

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

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

- **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 need special attention. (see appendix-4)
  4. In case of multifocal/multicentric tumors, all foci need 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

### **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

### **2. Nipple cutting :**

1. Perpendicular bisection/serial section  
En face section plus perpendicular section

### 3.Modified Bloom-Richardson Grading of breast carcinomas

Feature:

#### Tubule formation

Majority of tumor(>75%) 1 point

Moderate degree(10-75%) 2 points

Little or none(<10%) 3 points

Clear lumina must be present to be scored

#### Nuclear pleomorphism

- Uniform or regular, small nuclei and 1 point

minimal variation

- Moderate degree of variation in nuclear 2 points

size and shape, and occasional nucleoli

- Marked variation in nuclear size and bizarre 3 points

nuclei, often one or more prominent nucleoli

#### Mitotic counts: - Count at periphery or the most mitotically active part of the tumor, at least 10 HPF

1. 0-10/10 HPF 1 point

11-19/10 HPF 2 points

>20/10 HPF 3 points

- Based on a microscopic field with a diameter of 0.59 mm and an area of 0.274 mm<sup>2</sup> (Leitx Ortholux microscope with wide-angle eyepieces and x25 objective lens)

2. 0-5/10 HPF 1 point

6-10/10 HPF 2 points

>10/10 HPF 3 points

- Based on a microscopic field with a diameter of 0.44 mm and an area of 0.152 mm<sup>2</sup> (Nikon Labophot microscope with a x40 objective lens)

3 0-11/10 HPF 1 point

12-22/10 HPF 2 points

>22/10 HPF 3 points

- Based on a microscopic field with a diameter of 0.63 mm and an area of 0.312mm<sup>2</sup> (Leitz Diaplan microscope with a x40 objective lens)

## Overall Tumor grade

3 to 5 points = Grade I, well differentiated

6 to 7 points = Grade II, moderately differentiated

8 to 9 points = Grade III, poorly differentiated

## 4. Macroscopic and microscopic measurement of the mass

In case of tumor size is 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.

## 5. Rosen criteria of lymphovascular invasion

5.1 Lymphovascular invasion (LVI) must be diagnosed outside the border of the invasive carcinoma. The most common area for LVI to occur is within 0.1cm from the edge of the carcinoma.

5.2 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.

5.3 Endothelial cell nuclei should be seen in the cells lining the space.

5.4 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. 2<sup>nd</sup>.ed. New York: McGraw-Hill,1999: 27-74
2. Lester SC. Breast. In. Lester SC. Manual of Surgical Pathology. 1<sup>st</sup> 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 possible 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:

1. Dissect all lymph nodes
  - a. Record the total number and size of well-defined lymph nodes
  - b. Slice each lymph node with 0.2-0.3 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 in one block.

### **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 and micrometastases are 0.2 cm or less).



**References:**

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

# หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล ER, PR, HER2 ของมะเร็งเต้านม

## บทนำ

การตรวจ ER (Estrogen receptor), PR (Progesterone receptor) และ HER2 (Human epithelial growth factor receptor-2) โดยเทคนิค immunohistochemistry เป็นการตรวจที่จำเป็นสำหรับการวางแผนการดูแลรักษาและการเลือกยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ประชุมของสมาคมมะเร็งวิทยาแห่งชาติดีเอมีข้อสรุปในปี ค.ศ. 2000 ว่า การตรวจ ER, PR, และ HER2 จำเป็นสำหรับมะเร็งเต้านมและแนะนำให้ทำการตรวจในมะเร็งเต้านมที่วินิจฉัยใหม่ทุกราย (1) ในทางสถิติ เราพบว่า ER+ พบร้อยละ 55-65 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด, PR+ พบได้น้อยกว่าคือราวร้อยละ 45-60, และ HER2+ พบได้ ราว 20-30% (2) การตรวจ immunohistochemistry เป็นวิธีตรวจหาโปรตีนที่จำเพาะโดยหลักการของการจับตัวกันอย่างจำเพาะของ antigen-antibody ในเซลล์ และใช้การติดสีเพื่อให้ตรวจสอบได้ ความถูกต้องนอกจากขึ้นกับคุณภาพของ antibody คุณภาพของการเตรียมเนื้อเยื่อและขั้นตอนการย้อมแล้ว ยังขึ้นกับการอ่านและแปลผลด้วย (3) เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการอ่านผลให้ตรงกัน จึงมีความจำเป็นต้องมีหลักเกณฑ์ในการอ่านและแปลผลนี้ขึ้น

อนึ่ง นอกจากการตรวจ ER, PR และ HER2 ในชิ้นเนื้อ ยังมีการใช้วิธีตรวจนี้กับตัวอย่างทางเซลล์วิทยา และเรียกเทคนิคนี้ว่า immunocytochemistry ผลของการตรวจในตัวอย่างเซลล์วิทยาและในชิ้นเนื้อน่าจะคล้ายคลึงกันหากได้ตรวจเซลล์จำนวนมากพอในตัวอย่างทางเซลล์วิทยาให้ได้เหมือนกับในชิ้นเนื้อ ปัจจุบัน ยังไม่มีเกณฑ์สากลว่าต้องมีเซลล์มะเร็งให้ตรวจจำนวนเท่าไรจึงจะมากพอ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากในกระบวนการอ่านผล มีการนับเซลล์อย่างน้อย 100 ตัวเพื่อการตรวจสอบว่ามีการติดสีหรือไม่ติดสี ดังนั้น ผู้เขียนจึงเห็นว่า อย่างน้อยควรมีเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะเหมาะสมไม่น้อยกว่า 100 ตัวในตัวอย่างทั้งทางเซลล์วิทยาและชิ้นเนื้อที่ได้จาก core needle biopsy จึงจะถือว่าเพียงพอ

## ปัจจัยที่มีผลต่อการอ่านผลให้ตรงกัน

### 1. Preparation and staining protocol

การทำให้เนื้อคงสภาพ (fixation) มีความสำคัญมากในการรักษาโปรตีนของเซลล์ไว้ ควรแช่ชิ้นเนื้อใน 10% neutral buffered formalin ไม่น้อยกว่า 6 ชั่วโมงแต่ไม่ควรเกิน 48 ชั่วโมง เนื้อเยื่อชิ้นใหญ่เช่นเต้านมทั้งอัน ควรแบ่งครึ่งก่อนแช่เพื่อให้การซึมซาบของฟอร์มาลินได้ทั่วถึงชิ้นเนื้อทั้งอัน โดยเร็ว ปริมาตรที่เหมาะสมของน้ำยาฟอร์มาลินต่อชิ้นเนื้อคือ ไม่น้อยกว่า 10:1

สำหรับตัวอย่างเซลล์วิทยานั้น การคงสภาพของโปรตีนตัวรับฮอร์โมนต้องใช้สูตร 0.1% formal saline คือ ปล่อยให้สเมียร์แห้งก่อน ค่อยจุ่มสไลด์ในขวดใส่น้ำยา 0.1% formal saline ที่เตรียมไว้เป็นเวลา 10 นาที แล้วย้ายสไลด์ไปแช่อยู่ใน 95% ethanol อีกราว 10 นาที จึงทำการย้อมสี Papanicolaou เพื่อดูว่ามีเซลล์มะเร็งจำนวนมากพอหรือไม่ ถ้ามีจำนวนมากเพียงพอ จึงค่อยส่งย้อมหา ER และ PR ต่อไป สำหรับสเมียร์ที่แช่ในแอลกอฮอล์ก่อน (ไม่ได้เตรียมด้วยสูตร 0.1% formal saline) ไม่สามารถใช้ตรวจ ER และ PR เพราะโปรตีนเสียสภาพไปก่อนแล้ว ส่วนการตรวจ HER2 สามารถตรวจได้ทั้งการแช่ด้วยแอลกอฮอล์และสูตร 0.1% formal saline

ขั้นตอนการย้อมมีความสำคัญเช่นเดียวกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ antibody ที่ได้คุณภาพ และกระบวนการเพิ่มประสิทธิภาพของการแสดงออกของโปรตีน (retrieval process) ในกรณีของ ER และ PR การเพิ่มประสิทธิภาพของการตรวจพบโปรตีน ทำได้ดีด้วยการใช้ microwave retrieval technique เช่นเดียวกับการย้อมหา immunological markers ทั่วไป แต่สำหรับ HER2 ต้องควบคุมขั้นตอนนี้เพื่อไม่ให้เทคนิคไวกเกินไปจนตรวจพบโปรตีน HER2 ที่ไม่ใช่ over-expression ของโปรตีน ผู้เขียนและคณะผู้วิจัยจึงเสนอแนะให้ใช้ water-bath ซึ่งควบคุมอุณหภูมิที่ 95 องศาเซลเซียส ใน protocol สำหรับการย้อม immunohistochemistry ของ HER2

## 2. Artifacts

Artifacts เกิดได้ในทุกขั้นตอนตั้งแต่การผ่าตัดที่ใช้ความร้อนจนทำให้เนื้อใหม่ การคงสภาพที่ไม่สมบูรณ์ การเตรียมบล็อกและการตัดเนื้อเยื่อเป็นแผ่นบาง ตลอดจนถึงการย้อม ปัญหาของ artifacts คือทำให้การคิดตีผลเพี้ยนไป

การป้องกันการอ่านไม่ตรงกัน จึงแนะนำเลี่ยงการอ่านผลในบริเวณที่เนื้อเยื่อและเซลล์ไม่อยู่ในสภาพที่ดี อันเป็นผลจาก artifacts

## 3. Heterogeneity

เซลล์มะเร็งเต้านมอาจมีลักษณะแตกต่างกันในบริเวณต่างๆของก้อนได้ ทำให้บางครั้งมีการคิดตีที่ไม่เป็นเอกภาพ แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อสรุปว่าเกิดจาก clone ที่แตกต่างกัน ดังนั้น การอ่านผลจึงแนะนำให้อ่านร้อยละของบริเวณเซลล์มะเร็งที่คิดตี ถ้ามีมากกว่าร้อยละ 10 ของเนื้อเยื่อมะเร็งที่ตรวจทั้งหมดให้แปลผลเป็นบวก

อนึ่ง การย้อมคิดตีที่ไม่สม่ำเสมอ อาจเกิดได้จากน้ำยาท่วมไม่เต็มหน้าสเมียร์ ข้อสังเกตคือการคิดตีจะติดทางด้านใดด้านหนึ่งของสเมียร์ ถ้าสงสัย ควรส่งย้อมใหม่

## 4. Invasive and intraductal part

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

## 5. เกณฑ์ที่ใช้และ cut-off

เกณฑ์ทั่วไปคือ ให้ประเมินเซลล์มะเร็งที่เป็น invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏใน section โดยเลี่ยงการประเมินในบริเวณที่การรักษารูปลักษณะของเซลล์ไม่ดี สำหรับการแปลผลและการรายงานผลให้ใช้เกณฑ์ดังข้างล่างนี้

### การแปลผล ER และ PR

ผลบวกคือมีเซลล์มะเร็งในส่วน of invasive carcinoma ที่ติดสีที่ nucleus การแปลผลใช้เกณฑ์ดังนี้

ผลบวก (Positive test) = มีตั้งแต่ 10% ของเซลล์มะเร็งขึ้นไปให้ผลบวก

ผลบวกน้อย (Low positive test) = มี 1-9% ของเซลล์มะเร็งที่ให้ผลบวก

ผลลบ (Negative test) = ไม่มีเซลล์มะเร็งที่ให้ผลบวก

หมายเหตุ การข้อมลที่เหมาะสม เซลล์ปกติของเต้านมควรมีการติดสีที่ nucleus

### การรายงานผล ER และ PR

ให้รายงานผลว่า positive หรือ negative พร้อมระบุค่าประเมินร้อยละของเซลล์มะเร็งที่ให้ผลบวก

### การแปลผล HER2

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)

คะแนน 3+ = ติดสี membrane ครบวงของเซลล์ และเข้ม (>10%ของเซลล์ที่เป็น invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏใน section)

ในกรณีการติดสีไม่สม่ำเสมอ ให้ใช้คะแนนที่ได้สูงสุดตามเกณฑ์ข้างต้น

หมายเหตุ การข้อมลที่เหมาะสม เซลล์ปกติของเต้านมไม่ควรมีการติดสี membrane ที่ครบวง หากปรากฏว่าเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติมีการติดสี membrane ที่ครบวง ควรแปลผลเป็น equivocal เพื่อจะได้มีการข้อมใหม่หรือตรวจด้วยวิธีการตรวจระดับยีนโดย FISH (Fluorescent in situ hybridization) หรือ CISH (Chromogenic in situ hybridization)

## การรายงานผล HER2

ให้รายงานผลว่า “positive”, “equivocal” หรือ “negative” HER2 status

## เอกสารอ้างอิง

1. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup JM, Kemeny N, locker GY, Mennel RG, Somerfield MR; American Oncology Tumor Markers Expert Panel: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-1878.
2. Diaz LK, Sneige N. Estrogen receptor analysis for breast cancer. Current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv Anat Pathol* 2005;12:10-19.
3. 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.

## แนวทางการตรวจติดตามการรักษา มะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมมีโอกาสเป็นซ้ำ (recurrence) โดยส่วนมากจะเกิดภายใน 5 ปีแรก หลังจากได้รับการรักษา (primary therapy) จึงมีความจำเป็นต้องมีแนวทางเฝ้าระวังตรวจติดตามอย่างมี evidence – based โดยถือตามแนว American Society of Clinical Oncology 1998 ดังตารางที่ 1 และมีการตรวจต่างๆ ที่ไม่ได้ประโยชน์ และไม่ได้แนะนำ ให้มีการตรวจติดตาม ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

**ตารางที่ 1 Recommended breast cancer surveillance**

การตรวจ	ความถี่	ปีที่ทำ
ซักประวัติ และตรวจร่างกาย (History Eliciting of symptom and Physical examination)	ทุก 3 - 6 เดือน ทุก 6 – 12 เดือน ทุก 1 ปี	ปีที่ 1 – 3 ปีที่ 4 – 5 หลังปีที่ 5
เอกซเรย์เต้านม (Mammography)	ในกรณี MRM : ทุก 1 ปี ในกรณี Breast conserving therapy : 6 เดือนหลังฉายแสงครบ ถ้าปกติให้ ให้ตรวจทุก 1 ปี	ตั้งแต่ปีที่ 1
ตรวจภายใน (Pelvic examination)	Regular interval ทุก 1 ปี โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับ tamoxifen	ตั้งแต่ปีที่ 1
ตรวจเต้านมด้วยตนเอง Breast self examination	ทุกเดือน	ตั้งแต่ปีที่ 1

**ตารางที่ 2 Breast Cancer Surveillance Testing – Not Recommended**

การตรวจ	ข้อแนะนำ
Complete blood cell Automated chemistry studies Chest Roentgenography Bone scan Ultrasound of the liver and Computed Tomography Tumor markers : CA 15 – 3, CEA	ไม่แนะนำให้ตรวจเป็น routine ในการ ทำ Surveillance แต่ให้ตรวจเพื่อช่วย ยืนยัน recurrence หรือมีอาการสงสัยว่า จะมี recurrence

## เอกสารอ้างอิง

1. James L. Khatcheressian, Antonio C. Wolff, Thomas J. Smith, Eva Grunfeld, Hyman B. Muss, Victor G. Vogel, Francine Halberg, Mark R. Somerfield, and Nancy E. Davidson. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. J Clin Oncol 24.



## **TNM Staging System for Breast Cancer (AJCC)**

## Staging

**Table 1**

### **American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System For Breast Cancer Primary Tumor (T)**

Definitions for classifying the primary tumor (T) are the same for clinical and for pathologic classification. If the measurement is made by the physical examination, the examiner will use the major headings (T1, T2, or T3). If other measurements, such as mammographic or pathologic measurements, are used, the subsets of T1 can be used. Tumors should be measured to the nearest 0.1cm increment.

<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>Tis (DCIS)</b>	Ductal carcinoma in situ
<b>Tis (LCIS)</b>	Lobular carcinoma in situ
<b>Tis (Paget's)</b>	Paget's disease of the nipple with no tumor

Note: Paget's disease associated with a tumor is classified according to the size of the tumor.

<b>T1</b>	Tumor 2 cm or less in greatest dimension
T1mic	Microinvasion 0.1cm or less in greatest dimension
T1a	Tumor more than 0.1cm but not more than 0.5cm in greatest dimension
T1b	Tumor more than 0.5cm but not more than 1cm in greatest dimension
T1c	Tumor more than 1cm but not more than 2cm in greatest dimension
<b>T2</b>	Tumor more than 2cm but not more than 5cm in greatest dimension
<b>T3</b>	Tumor more than 5cm in greatest dimension
<b>T4</b>	Tumor of any size with direct extension to (a) chest wall or (b) skin, only as described below
T4a	Extension to chest wall, not including pectoralis muscle
T4b	Edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast, or satellite skin nodules Confined to the same breast
T4c	Both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma

## Regional Lymph Nodes (N)

### Clinical

<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>N1</b>	Metastasis to movable ipsilateral axillary lymph node (s)
<b>N2</b>	Metastases in ipsilateral axillary lymph nodes fixed or matted, or in <i>clinically apparent*</i> ipsilateral internal mammary nodes in the <i>absence</i> of clinically evident axillary lymph node metastasis
N2a	Metastases in ipsilateral axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastasis only in <i>clinically apparent*</i> ipsilateral internal mammary nodes and in the <i>absence</i> of clinically evident axillary lymph node metastasis
<b>N3</b>	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) with or without axillary lymph node involvement, or in <i>clinically apparent*</i> ipsilateral internal mammary node (s) and in the <i>presence</i> of clinically evident axillary lymph node (s) and in the presence of clinically evident axillary lymph node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node (s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N3a	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node (s)
N3b	Metastasis in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node (s)
N3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

\* Clinically apparent is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination or grossly visible pathologically.

### Pathology (pN)<sup>a</sup>

<b>pNX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed, or not removed for pathologic study)
<b>pN0</b>	No regional lymph node metastasis histologically, no additional examination for isolated tumor cells (ITC)

Note: Isolated tumor cells (ITC) are defined as single tumor cells or small cell clusters not greater than 0.2 mm, usually detected only by immunohistochemical (IHC) or molecular methods but which may be verified on H&E stains. ITCs do not usually show evidence of malignant activity e.g., proliferation or stromal reaction.

- pN0(i-) No regional lymph node metastasis histologically, negative IHC
- pN0(i+) No regional lymph node metastasis histologically, positive IHC, no IHC cluster greater than 0.2mm
- pN0(mol-) No regional lymph node metastasis histologically, negative molecular findings (RT-PCR)<sup>b</sup>
- pN0(mol+) No regional lymph node metastasis histologically, positive molecular findings (RT-PCR)<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Classification is based on axillary lymph node dissection with or without sentinel lymph node dissection. Classification based solely on sentinel lymph node dissection without subsequent axillary node dissection is designated (sn) for “sentinel node,” e.g., pNo(i+) (sn).

<sup>b</sup>RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.

- pN1** Metastasis in 1 to 3 axillary lymph nodes, and/or in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not *clinically apparent*\*\*

  - pN1mi Micrometastasis (greater than 0.2mm, none greater than 2.0mm)
  - pN1a Metastasis in 1 to 3 axillary lymph nodes
  - pN1b Metastasis in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not *clinically apparent*\*\*
  - pN1c Metastasis in 1 to 3 axillary lymph nodes and internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not *clinically apparent*\*\* (If associated with greater than 3 positive axillary lymph nodes, the internal mammary nodes are classified as pN3b to reflect increased tumor burden)

- pN2** Metastasis in 4 to 9 axillary lymph nodes, or in *clinically apparent*\* internal mammary lymph nodes in the *absence* of axillary lymph node metastasis

  - pN2a Metastasis in 4 to 9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0mm)
  - pN2b Metastasis in *clinically apparent*\* internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastasis

- pN3** Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes, or in infraclavicular lymph nodes, or in *clinically apparent*\* ipsilateral internal mammary lymph nodes in the *presence* of 1 or more positive axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes with clinically negative microscopic metastasis in internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

  - pN3a Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm), or metastasis to the infraclavicular lymph nodes

pN3b Metastasis in *clinically apparent*\* ipsilateral internal mammary lymph nodes in the *presence* of 1 or more positive axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not *clinically apparent*\*\*

pN3c Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

\* *clinically apparent* is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination.

\*\**Not clinically apparent* is defined as not detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination.

### Distant Metastasis (M)

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

### STAGE GROUPING

<b>Stage0</b>	Tis	N0	M0	<b>Stage IIIB</b>	T4	N0	M0
<b>Stage I</b>	T1*	N0	M0		T4	N1	M0
<b>Stage IIA</b>	T0	N1	M0		T4	N2	M0
	T1*	N1	M0	<b>Stage IIIC</b>	AnyT	N3	M0
	T2	N0	M0	<b>Stage IV</b>	AnyT	N3	M0
<b>Stage IIB</b>	T2	N1	M0	<b>Stage IIIA</b>	T0	N2	M0
	T3	N0	M0		T1*	N2	M0
* T1 includes T1 mic					T2	N2	M0
					T3	N1	M0
					T3	N2	M0

Note: Stage designation may be changed if post - surgical Imaging studies reveal the presence of distant metastases, Provided that the studies are carried out within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided that the patient has not received neoadjuvant therapy.

## **HISTOPATHOLOGIC TYPE**

The histopathologic types are the following:

### **In situ Carcinomas**

NOS (not otherwise specified) Intraductal

Paget's disease and intraductal

### **Invasive Carcinomas**

NOS

Ductal

Inflammatory

Medullary, NOS

Medullary with lymphoid stroma

Mucinous

Papillary (predominantly micropapillary pattern)

Tubular

Lobular

Paget's disease and infiltrating

Undifferentiated

Squamous cell

Adenoid cystic

Secretory

Cribriform

## **HISTOPATHOLOGIC GRADE (G)**

All invasive breast carcinomas with the exception of medullary carcinoma should be graded. The Nottingham combined histologic grade (Elston-Ellis modification of Scarff – Bloom –Richardson grading system) is recommended.<sup>1,2</sup>The grade for a tumor is determined by assessing morphologic features (tubule formation, nuclear pleomorphism, and mitotic count), assigning a value of 1 (favorable) to 3 (unfavorable) for each feature, and adding together the scores for all three categories. A combined score of 3-5 points is grade 1; a combined score of 6-7 points is grade 2; a combined score of 8-9 points is grade 3.

<sup>1,2</sup>Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.

<sup>2</sup>Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognosis factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-978.

**HISTOLOGIC GRADE (NOTTINGHAM COMBINED HISTOLOGIC GRADE IS RECOMMENDED)**

<b>GX</b>	Grade cannot be assessed
<b>G1</b>	Low combined histologic grade (favorable)
<b>G2</b>	Intermediate combined histologic grade (moderately favorable)
<b>G3</b>	High combined histologic grade (unfavorable)

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) published by Springer-Verlag New York. (For more information, visit [www.cancerstaging.net](http://www.cancerstaging.net).) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer-Verlag New York, Inc., on half of the AJCC.