



กรมการแพทย์
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและการรักษา

โรคมะเร็งเต้านม

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
ISBN 978-616-11-4142-4

แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรค มะเร็งเต้านม

บรรณาธิการ

- วีรวุฒิ อิมลํารานู
- ดนัย มโนรมณ์
- อาคม ชัยวีระวัฒน์
- สมชาย ณะลิทธิชัย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรค มะเร็งเต้านม

บรรณาธิการ

วีรุฒิ อิมตำราญ

อาคม ชัยวีระวัฒน์

คณัฎ มโนรมณ์

สมชาย ฐนะสิทิธิชัย

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 500 เล่ม

จำนวนหน้า 129 หน้า

สถานที่ติดต่อ กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-616-11-4142-4

พิมพ์ที่

บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทย การจัดทำแนวทางฉบับนี้เป็นฉบับที่ 4 ซึ่งได้ทบทวนและปรับปรุงให้ทันสมัยทุก 2 ปี ตามการเปลี่ยนแปลงขององค์ความรู้เทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทย โดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งเต้านมหลายสาขาวิชาชีพ ดังเช่น ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย และสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง การใช้แนวทางฉบับนี้ใช้สำหรับสถานพยาบาลที่บุคลากรและทรัพยากรมีขีดความสามารถครบถ้วน และไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับการรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยรวมได้ ให้แต่ละสถานพยาบาลพิจารณาจัดทำแนวทางการรักษาให้เหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้นๆ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติจึงไม่อาจใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมายได้

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ ฉบับนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทยต่อไป

คณะทำงาน

ตุลาคม 2560

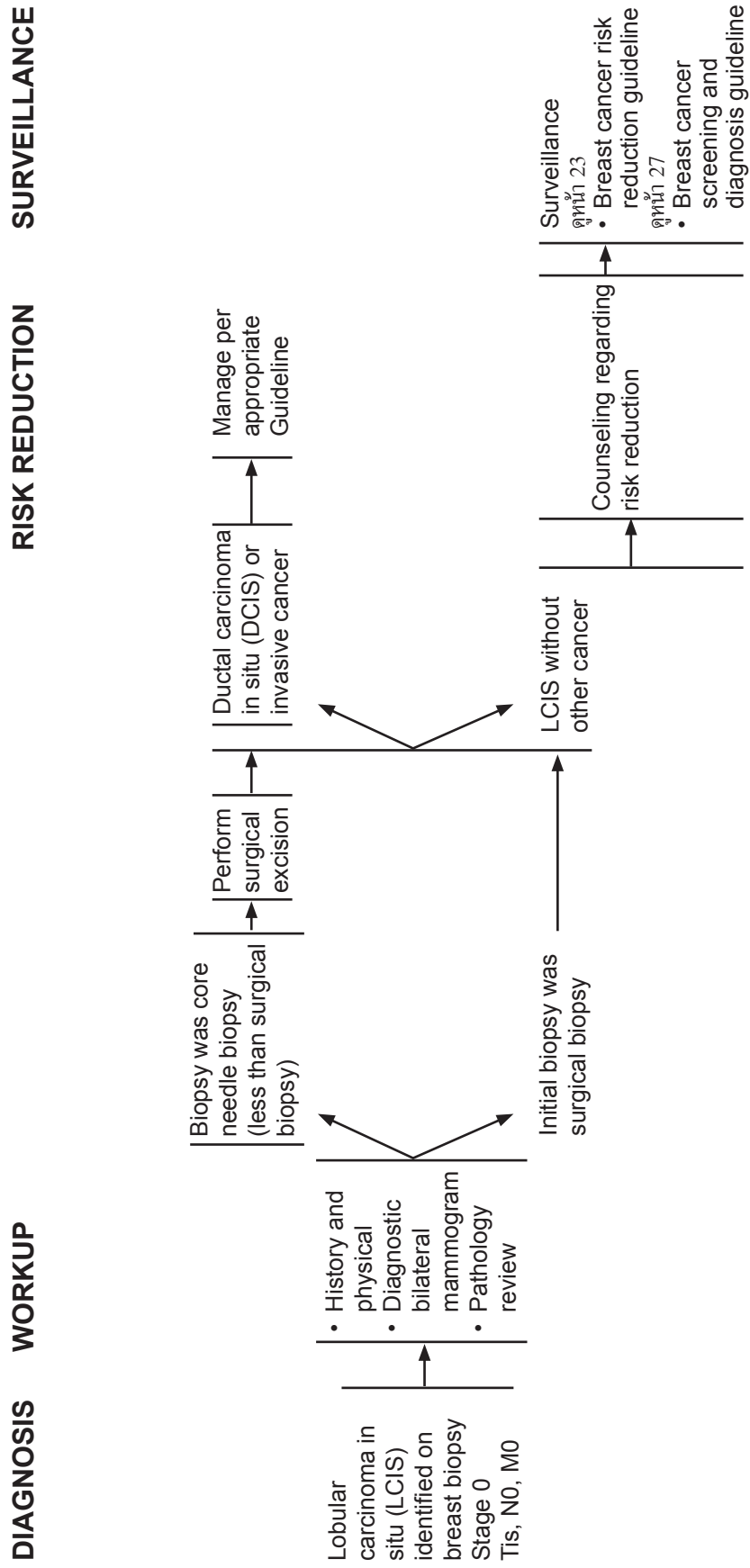
สารบัญ

	หน้า
◆ Flow chart แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม	5
◆ การตรวจคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งเต้านม	25
◆ แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย	26
◆ แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด	28
• อาการคลำได้ก้อนที่เต้านม (Breast mass)	30
• สารคัดหลั่งออกทางหัวนม (Nipple discharge)	32
• อาการเจ็บบริเวณเต้านม (Mastalgia)	34
• แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด	35
◆ แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม	40
◆ แนวทางรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม	47
◆ แนวทางการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก	57
◆ แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย	73
◆ แนวทางปฏิบัติทางพยาธิวิทยา มะเร็งเต้านม	85
• แผนภูมิการเตรียมและการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา	86
• แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา	91
• แนวทางการอ่านเซลล์วิทยาและรายงานผลสิ่งเจาะดูจากเต้านม อย่างเป็นระบบ	94
• แนวทางการตรวจชิ้นเนื้อ wide excision	100
• แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดทั้งเต้านม	101
• แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง	105
• หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล ER และ PgR	107
• หลักเกณฑ์การตรวจ แปลผล และรายงานผล HER2 ของมะเร็งเต้านม	110
• หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล Ki-67 ของมะเร็งเต้านม	112
◆ เอกสารอ้างอิง	114
◆ รายนามคณะผู้จัดทำ	126

Flow Chart

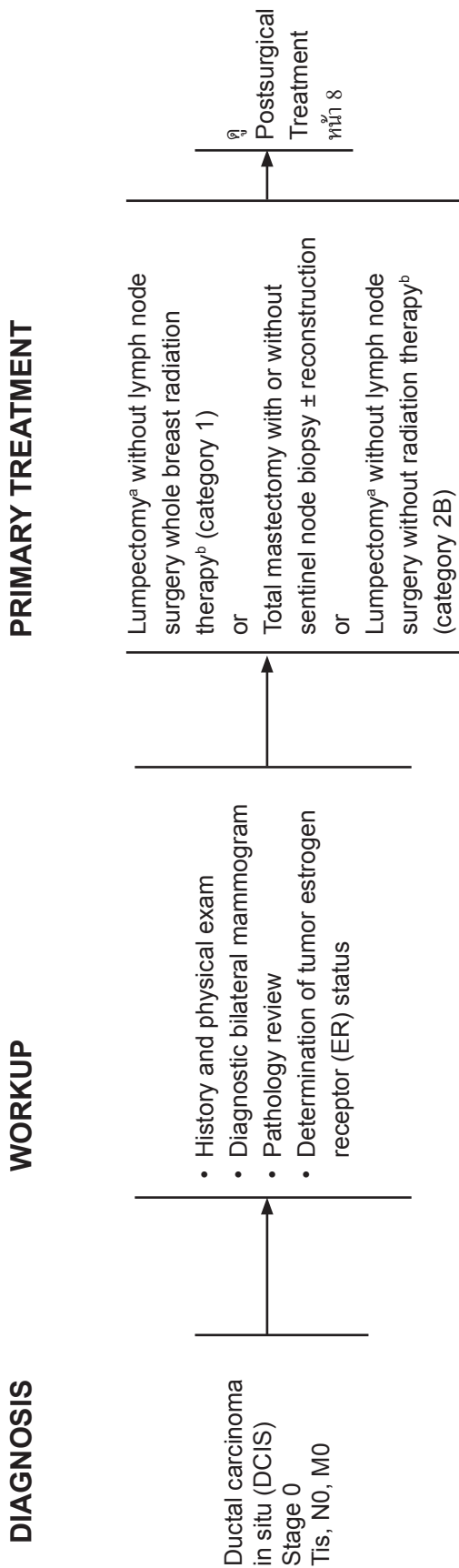
แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม

Lobular Carcinoma in Situ



รูปที่ 1

Ductal Carcinoma in Situ



^a Margins greater than 10 mm are widely accepted as negative (but may be excessive and may lead to a less optimal cosmetic outcome). Margins less than 1 mm are considered inadequate. With pathologic margins between 1-10 mm, wider margins are generally associated with lower local recurrence rates. However, close surgical margins (< 1 mm) at the fibroglandular boundary of the breast (chest wall or skin) do not mandate surgical re-excision but can be an indication for higher boost dose radiation to the involved lumpectomy site. (category 2B)

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

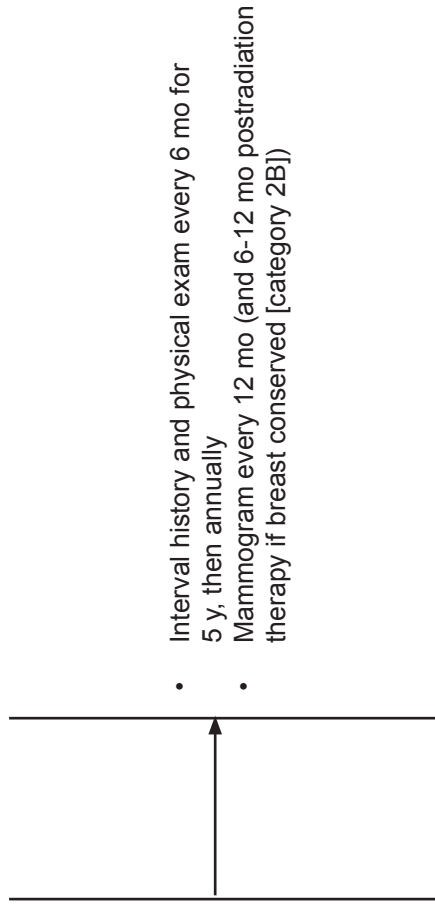
รูปที่ 2

Ductal Carcinoma in Situ

DCIS POSTSURGICAL TREATMENT

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

SURVEILLANCE/FOLLOW-UP

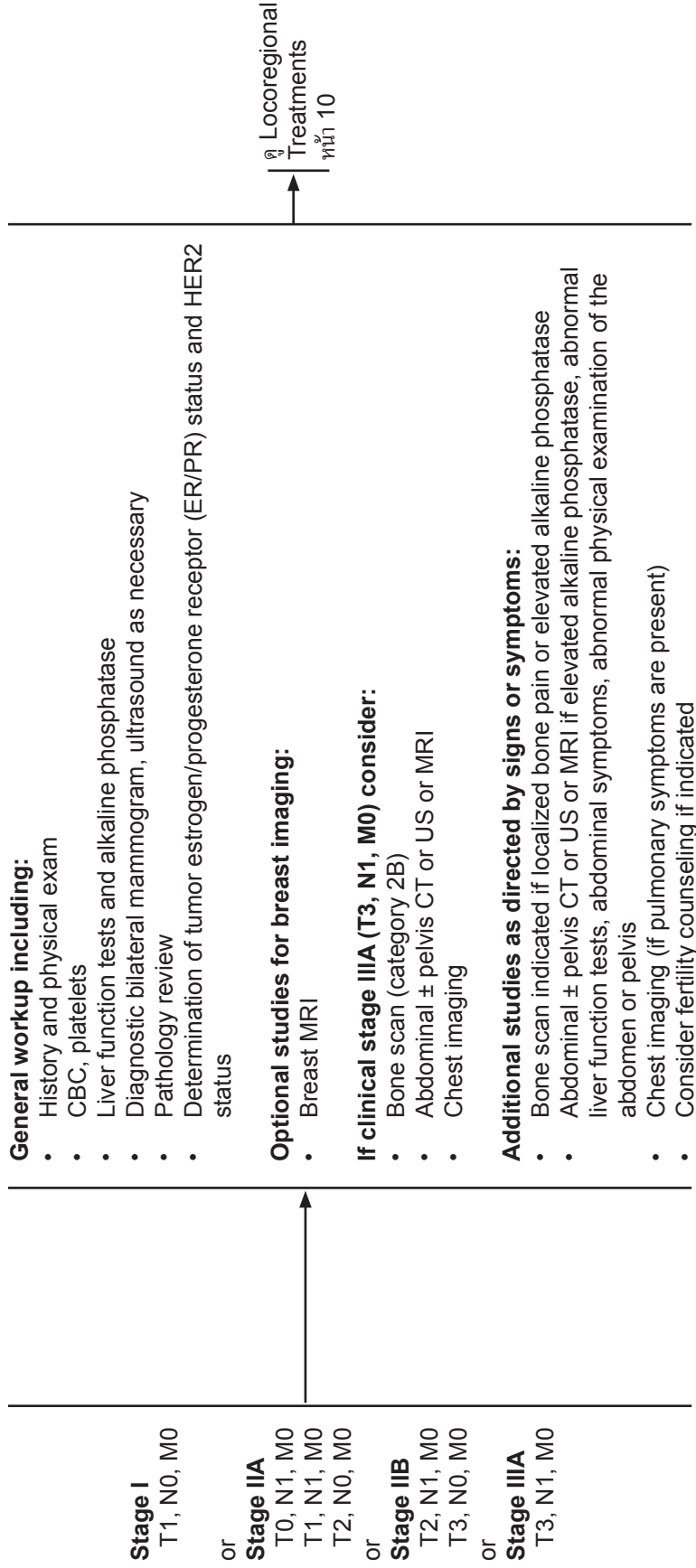


^c Available data suggest tamoxifen provides risk reduction in the ipsilateral breast treated with breast conservation and in the contralateral breast in patients with mastectomy or breast conservation with ER-positive primary tumors. Since a survival advantage has not been demonstrated, individual consideration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

Invasive Breast Cancer

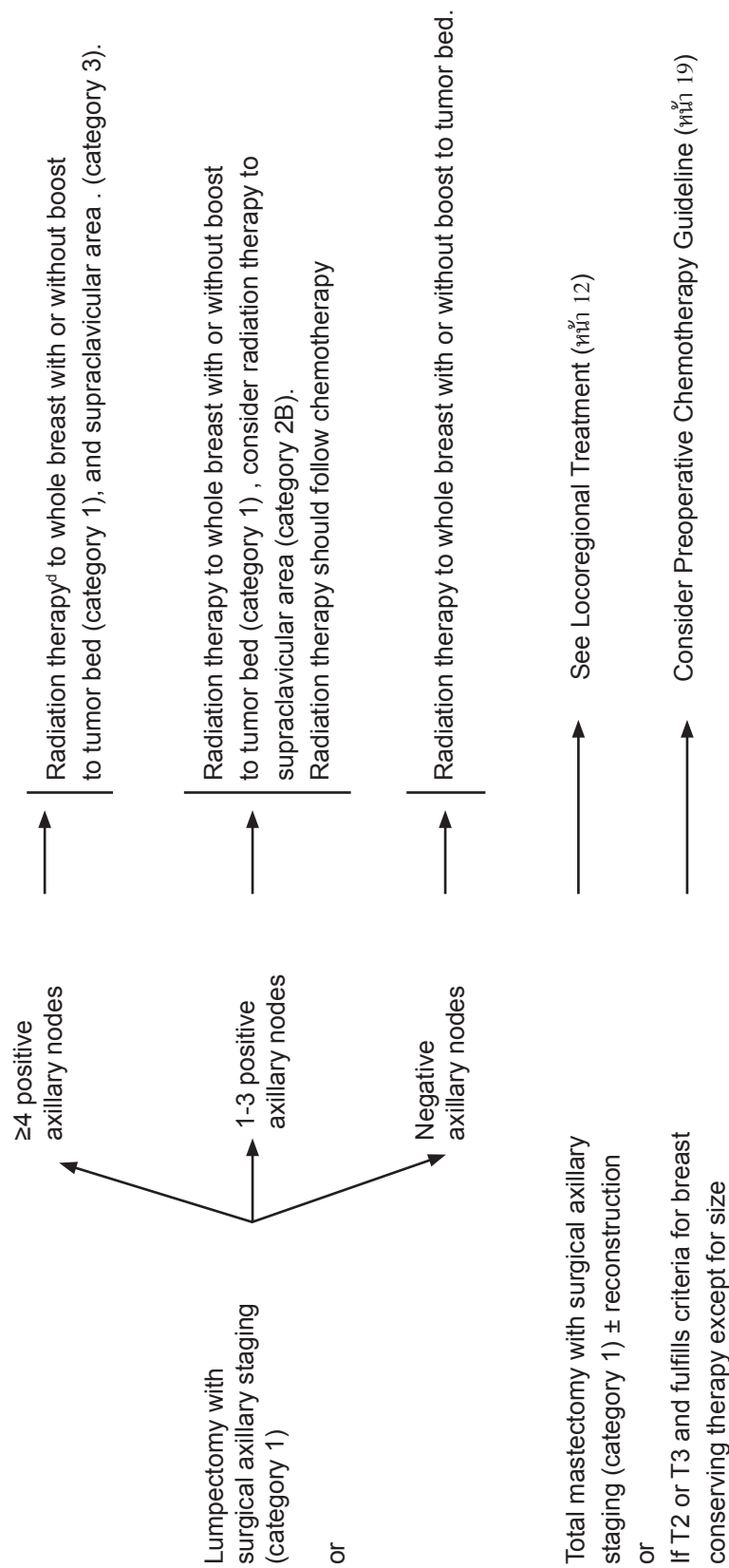
CLINICAL STAGE

WORKUP



Invasive Breast Cancer

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



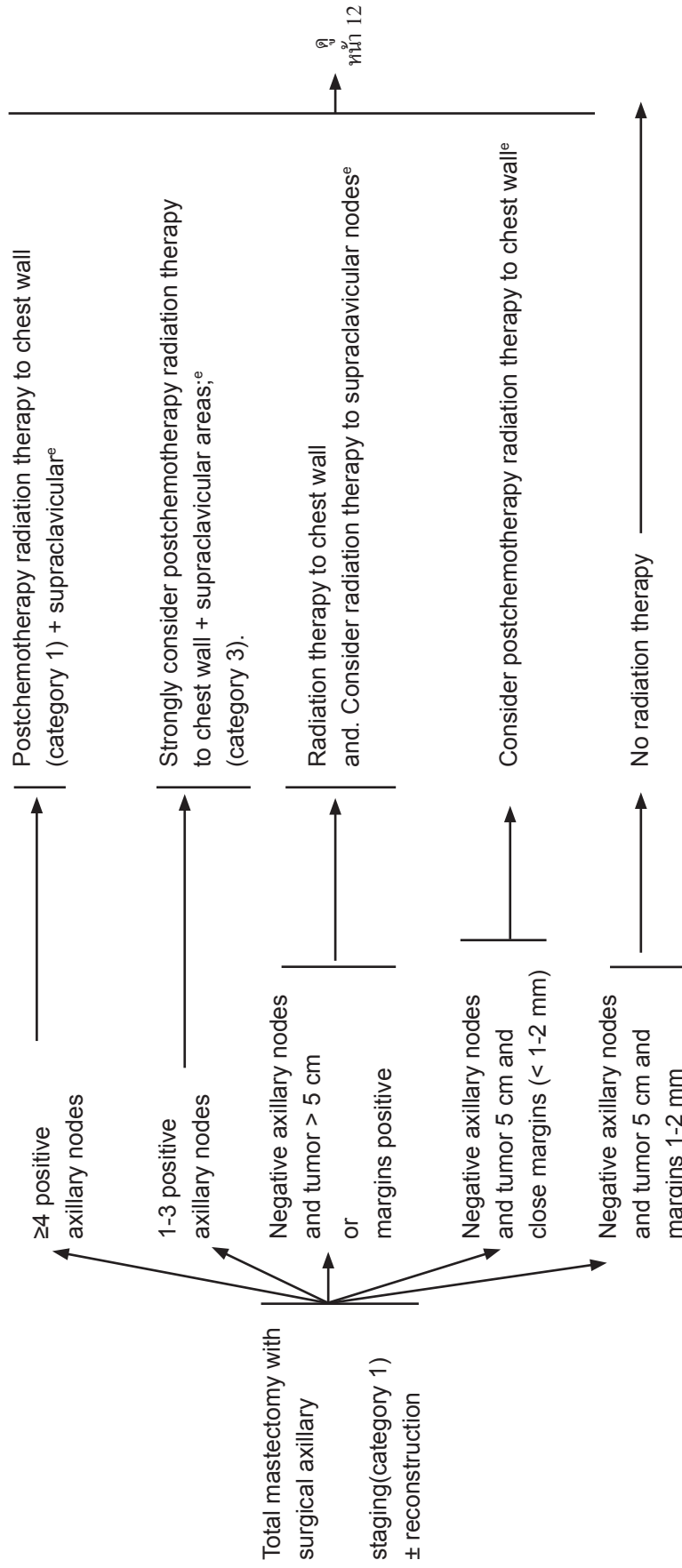
ดู
หน้า 12

^d Radiation therapy should follow chemotherapy when chemotherapy indicated.

รูปที่ 5

Invasive Breast Cancer

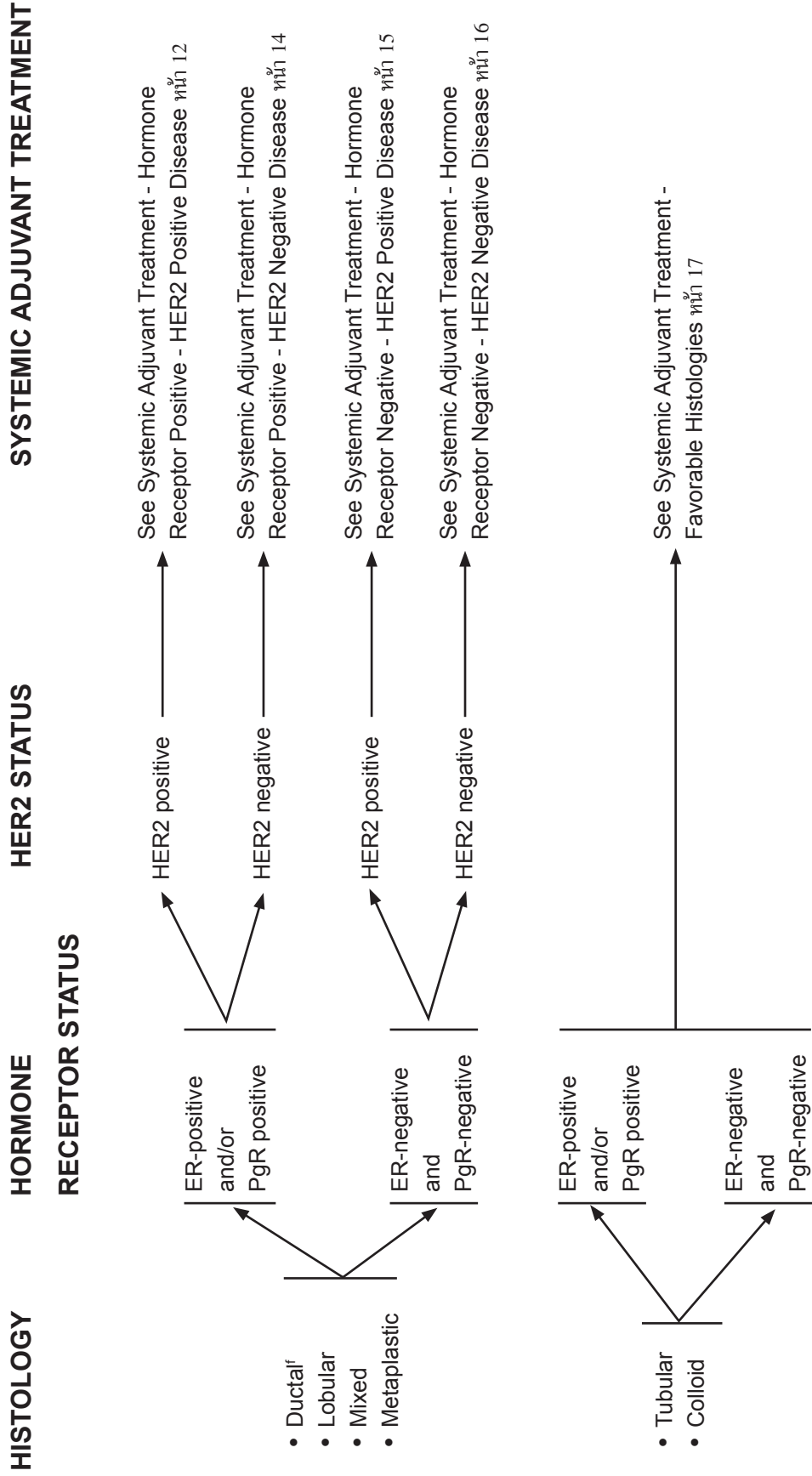
LOCOREGIONAL TREATMENT OF CLINICAL STAGE I, IIA, OR IIB DISEASE OR T3, N1, M0



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

รูปที่ 6

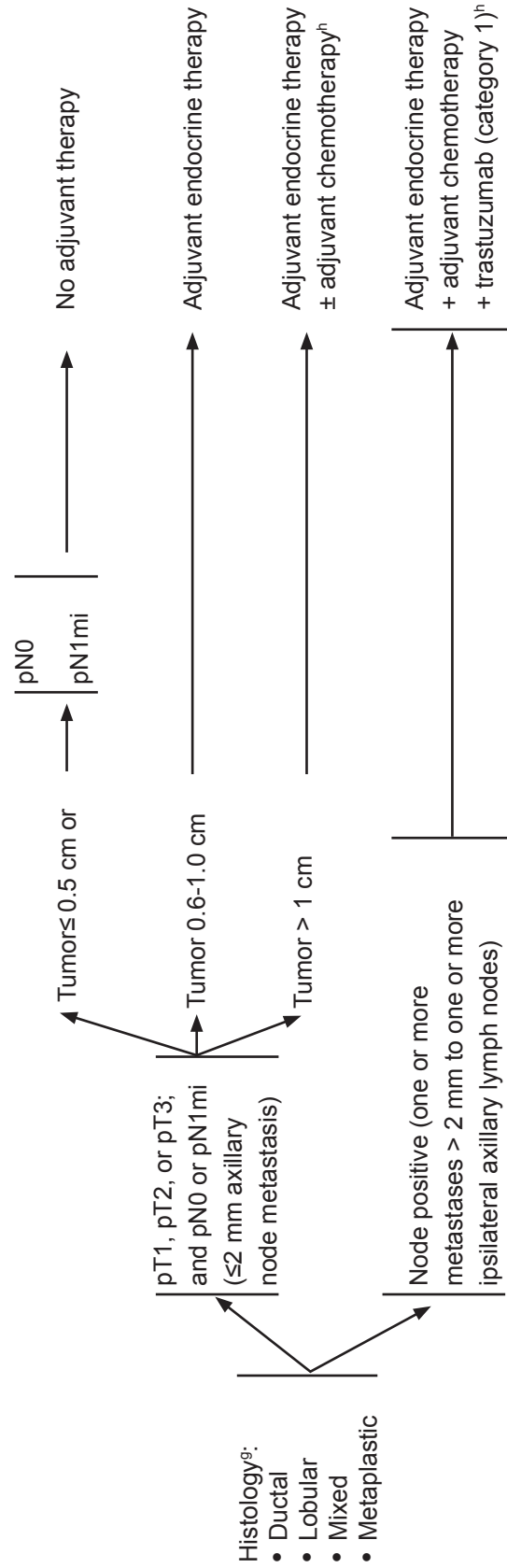
Invasive Breast Cancer



^f This includes medullary and micropapillary subtypes.

Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR POSITIVE - HER2 POSITIVE DISEASE



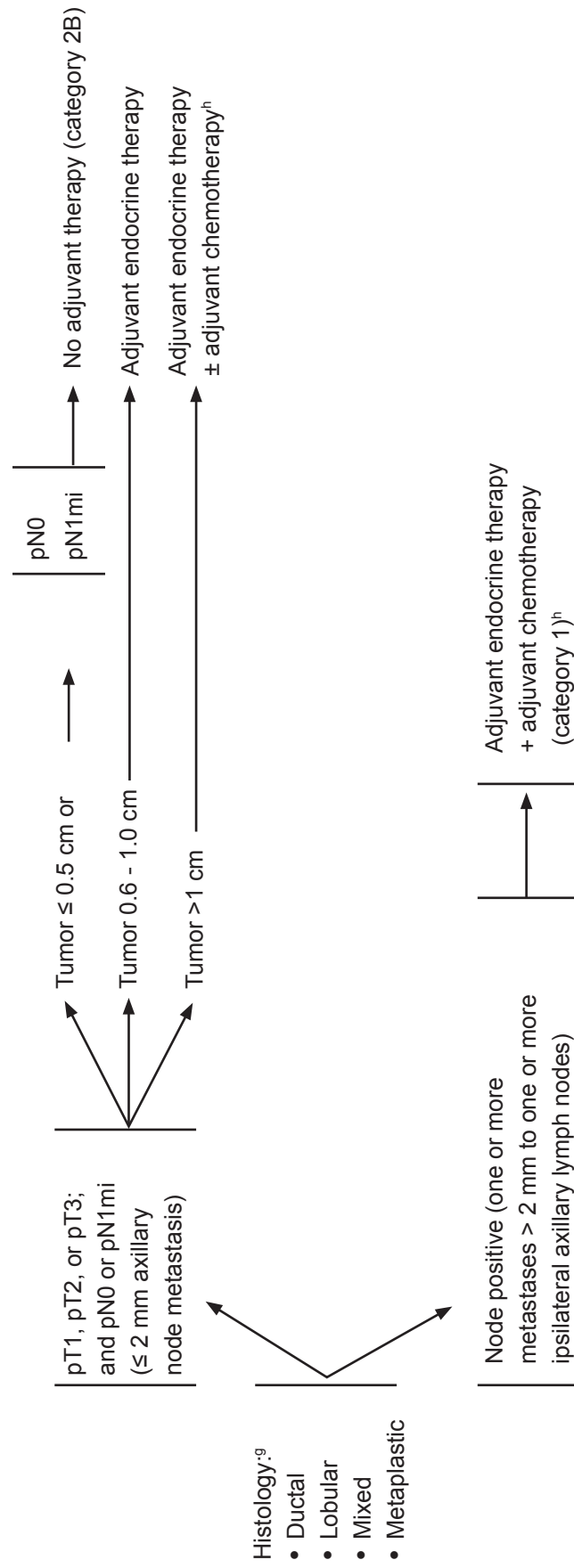
⁹ Mixed lobular and ductal carcinoma as well as metaplastic carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. The metaplastic or mixed component does not alter prognosis.

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

รูปที่ 8

Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR POSITIVE - HER2 NEGATIVE DISEASE

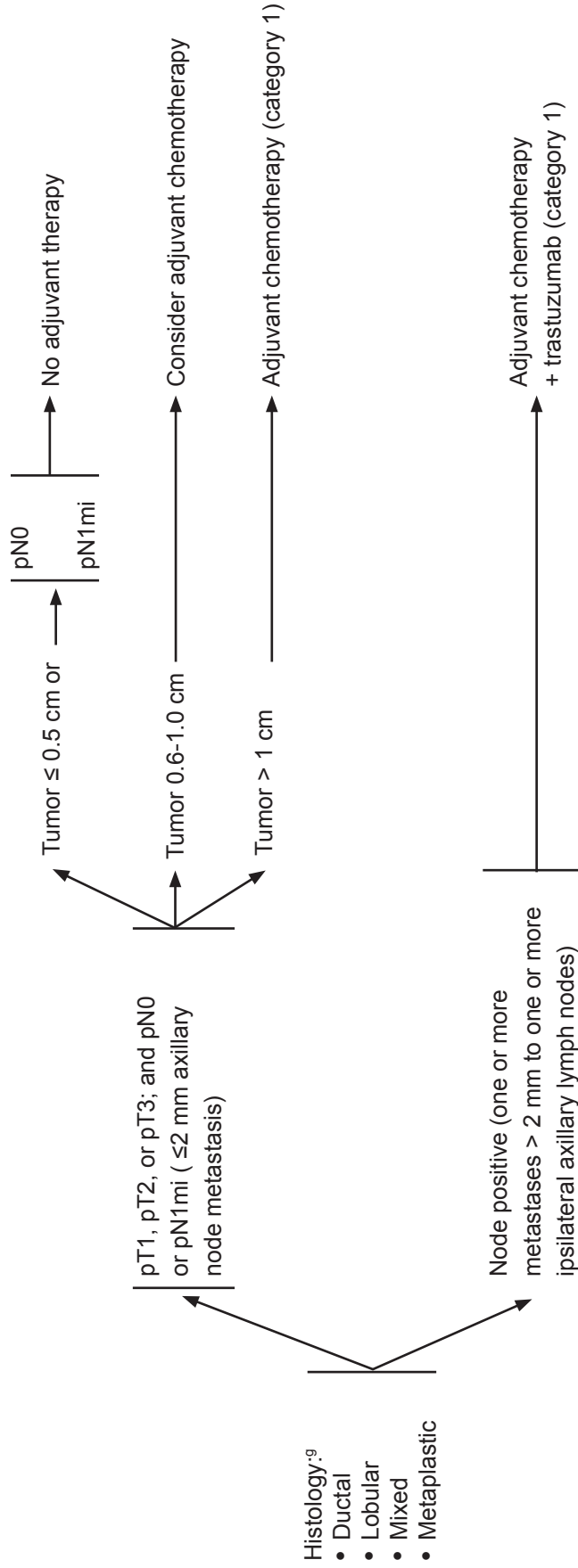


^g Mixed lobular and ductal carcinoma as well as metaplastic carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. The metaplastic or mixed component does not alter prognosis.

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

Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR NEGATIVE - HER2 POSITIVE DISEASE

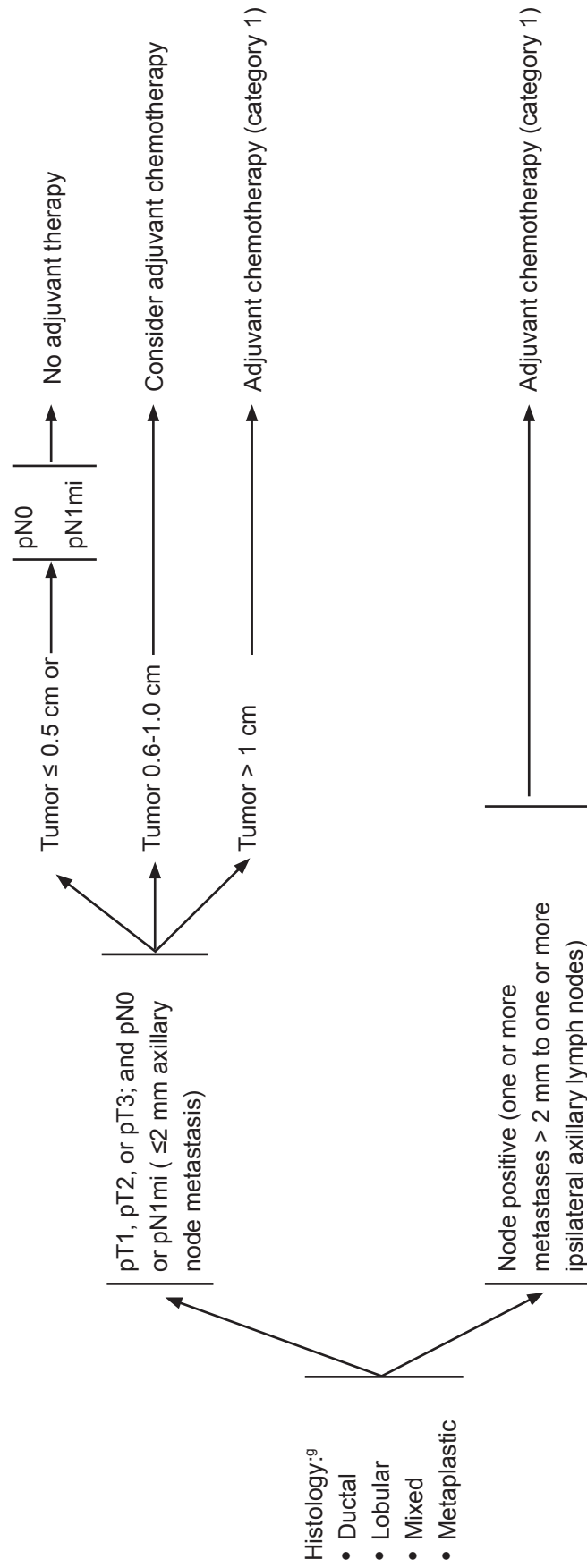


⁹ Mixed lobular and ductal carcinoma as well as metaplastic carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. The metaplastic or mixed component does not alter prognosis.

รูปที่ 10

Invasive Breast Cancer

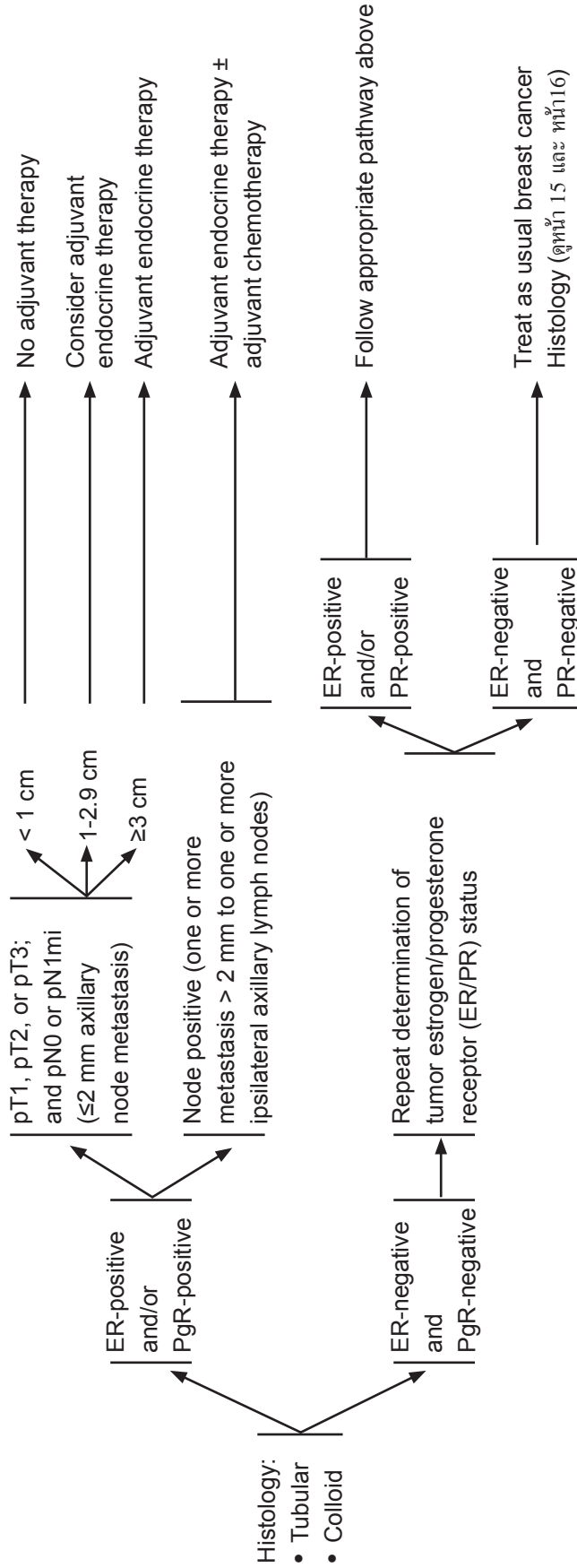
SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR NEGATIVE - HER2 NEGATIVE DISEASE



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

Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - FAVORABLE HISTOLOGIES



รูปที่ 12

Invasive Breast Cancer

Preoperative Chemotherapy Guideline

CLINICAL STAGE

Stage IIA
T2, N0, M0

Stage IIB
T2, N1, M0
T3, N0, M0

Stage IIIA
T3, N1, M0

and

Fulfills criteria for breast conserving surgery except for tumor size

WORKUP

General workup including:

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

Optional additional studies for breast imaging:

- Breast MRI

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

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

Optional studies as directed by signs and symptoms:

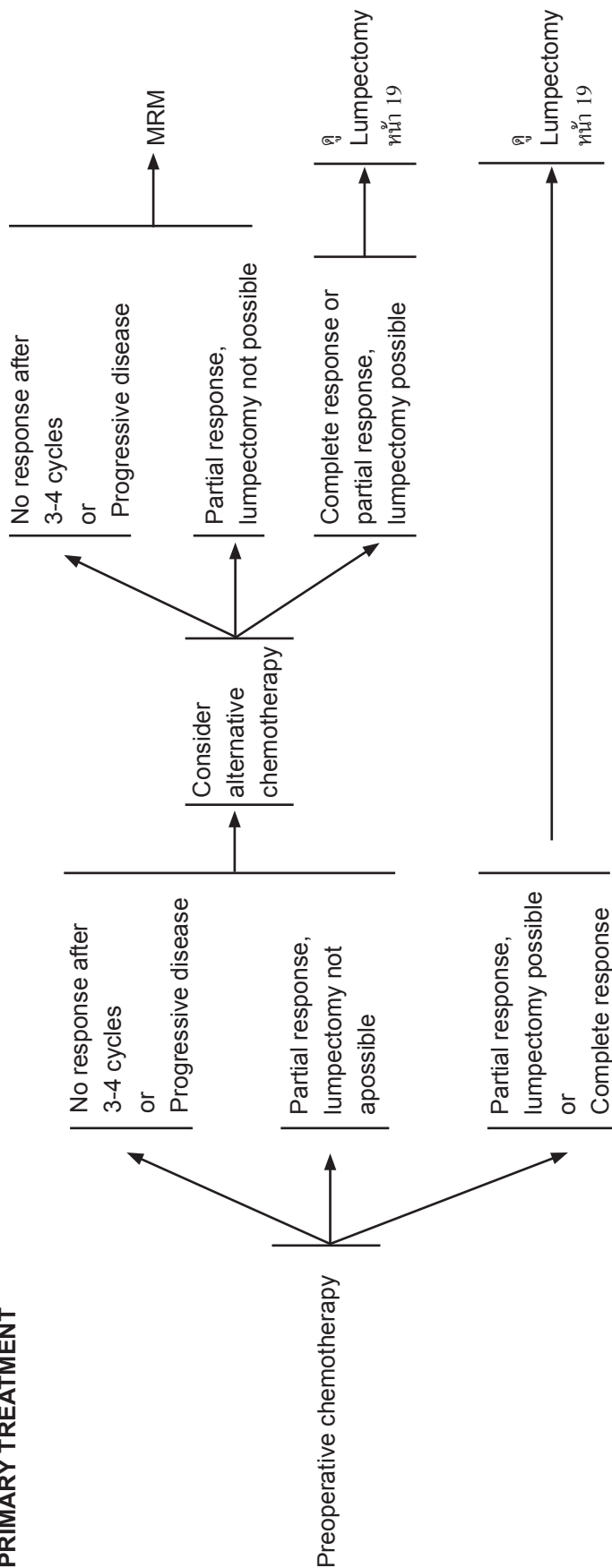
- Bone scan indicated if localized bone pain or elevated alkaline phosphatase
- Abdominal ± pelvis CT or US or MRI if elevated alkaline phosphatase, abnormal liver function tests, abdominal symptoms, abnormal physical examination of the abdomen or pelvis
- Chest imaging (if pulmonary symptoms are present)
- Consider fertility counseling if indicated

Preoperative
Chemo-
Therapy
หน้า 19

Invasive Breast Cancer

Preoperative Chemotherapy Guideline

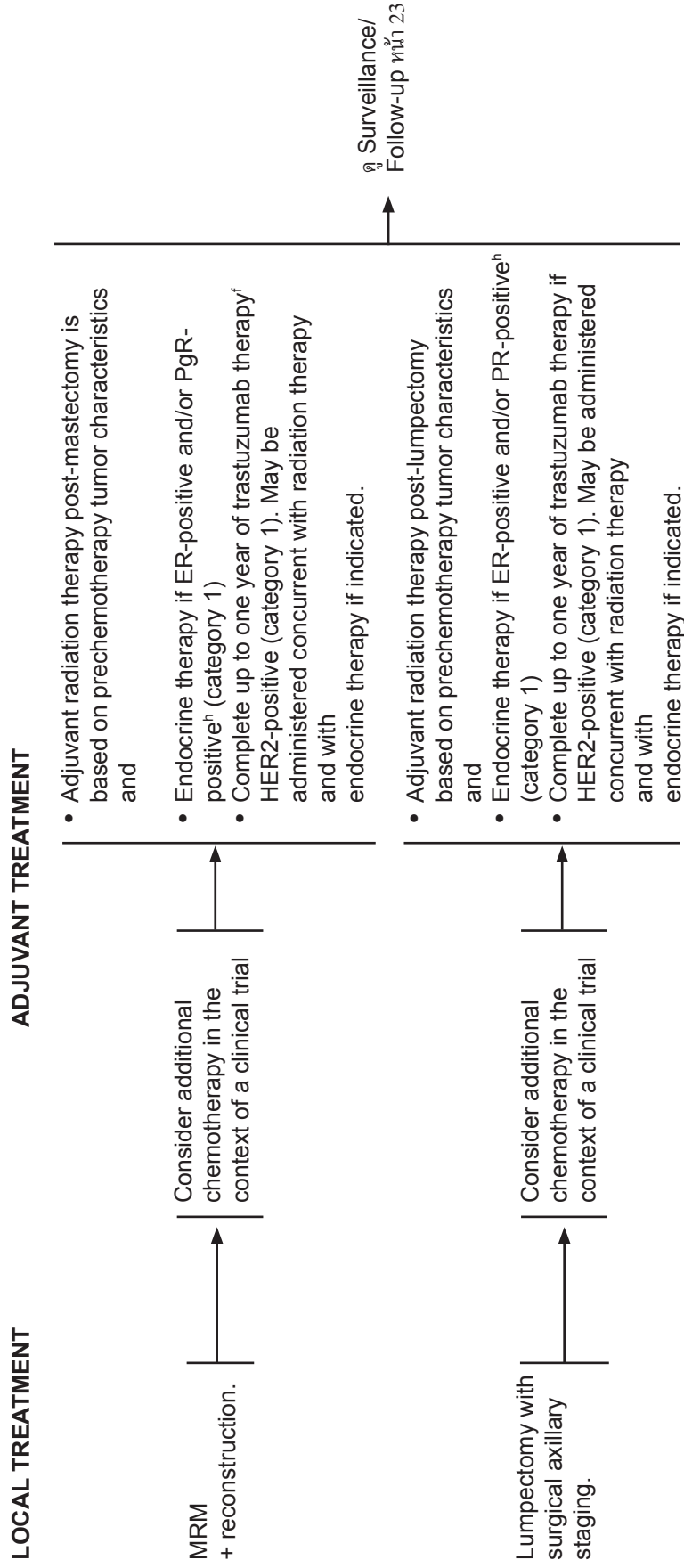
PRIMARY TREATMENT



รูปที่ 14

Invasive Breast Cancer

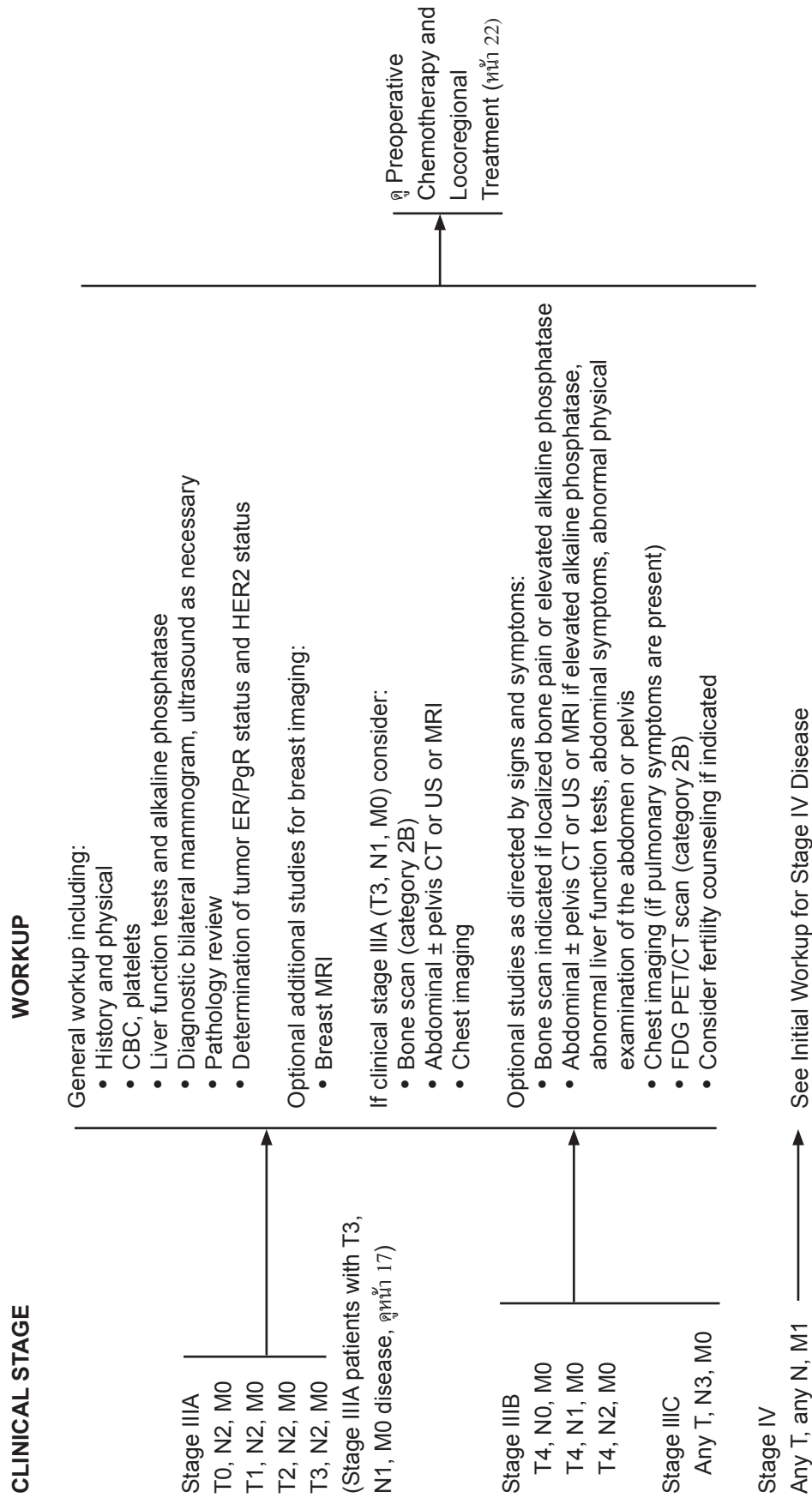
Preoperative Chemotherapy Guideline



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

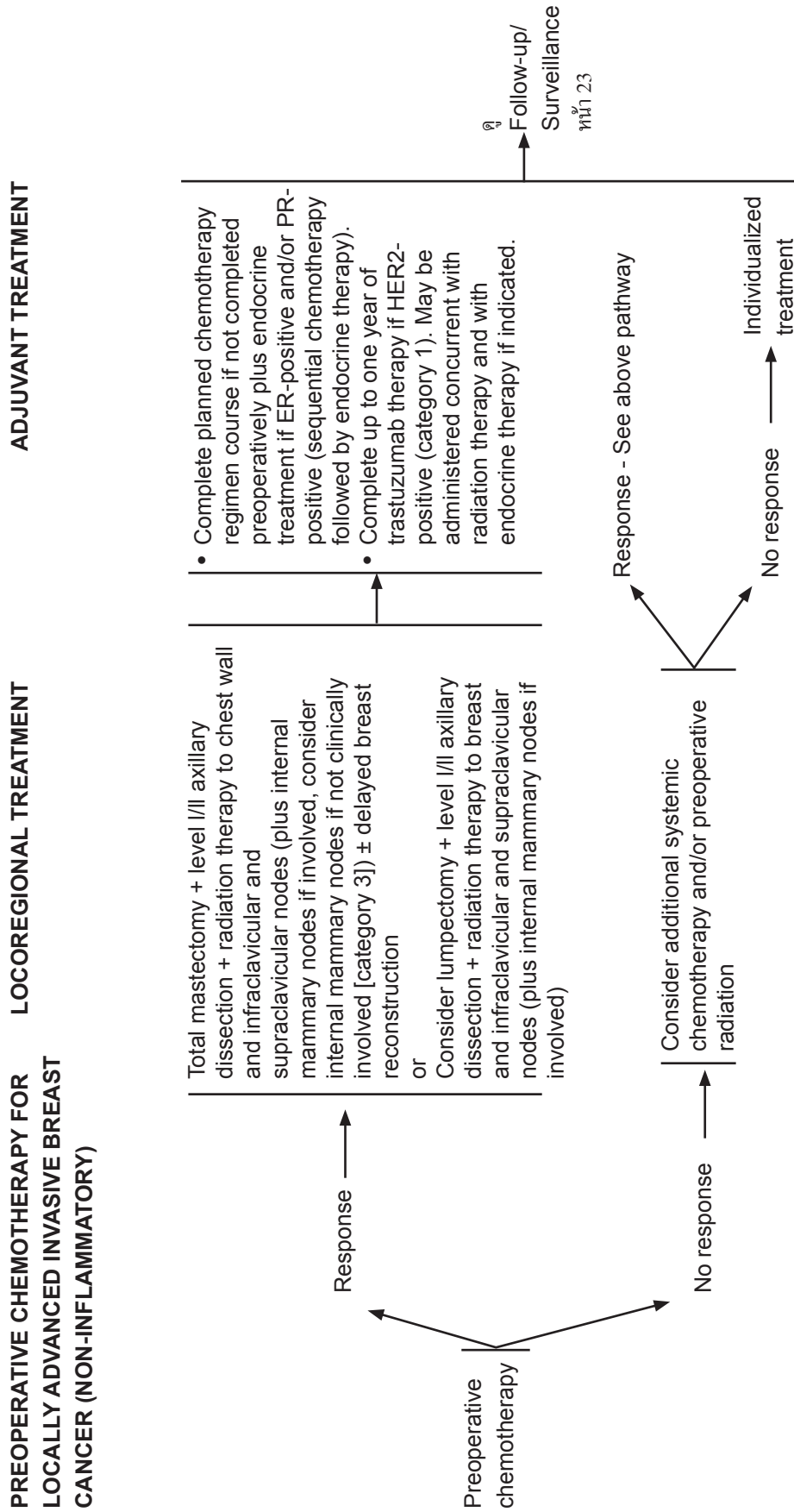
Invasive Breast Cancer

LOCALLY ADVANCED INVASIVE BREAST CANCER (NON-INFLAMMATORY)



รูปที่ 16

Invasive Breast Cancer



รูปที่ 17

Invasive Breast Cancer

SURVEILLANCE/FOLLOW-UP

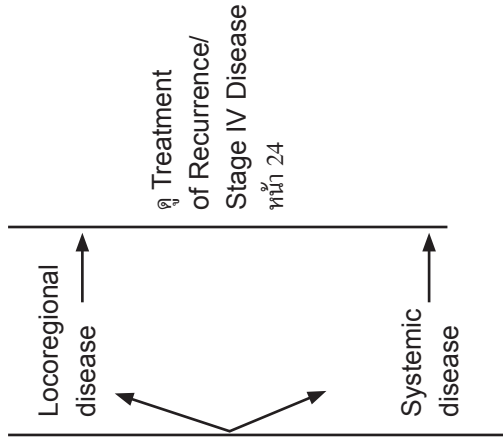
- Interval history and physical exam every 3-6 mo for 5 y, then every 12 mo
- Annual mammography
- Women on tamoxifen : annualgynecologic assessment every 12 mo if uterus present
- Women on an aromatase inhibitor or who experience ovarian failure secondary to treatment should have monitoring of bone health with a bone mineral density determination at baseline and periodically thereafter
- Assess and encourage adherence to adjuvant endocrine therapy.
- Evidence suggests that active lifestyle, achieving and maintaining an ideal body weight (20-25 BMI) may lead to optimal breast cancer outcomes.

RECURRENT WORKUP

or

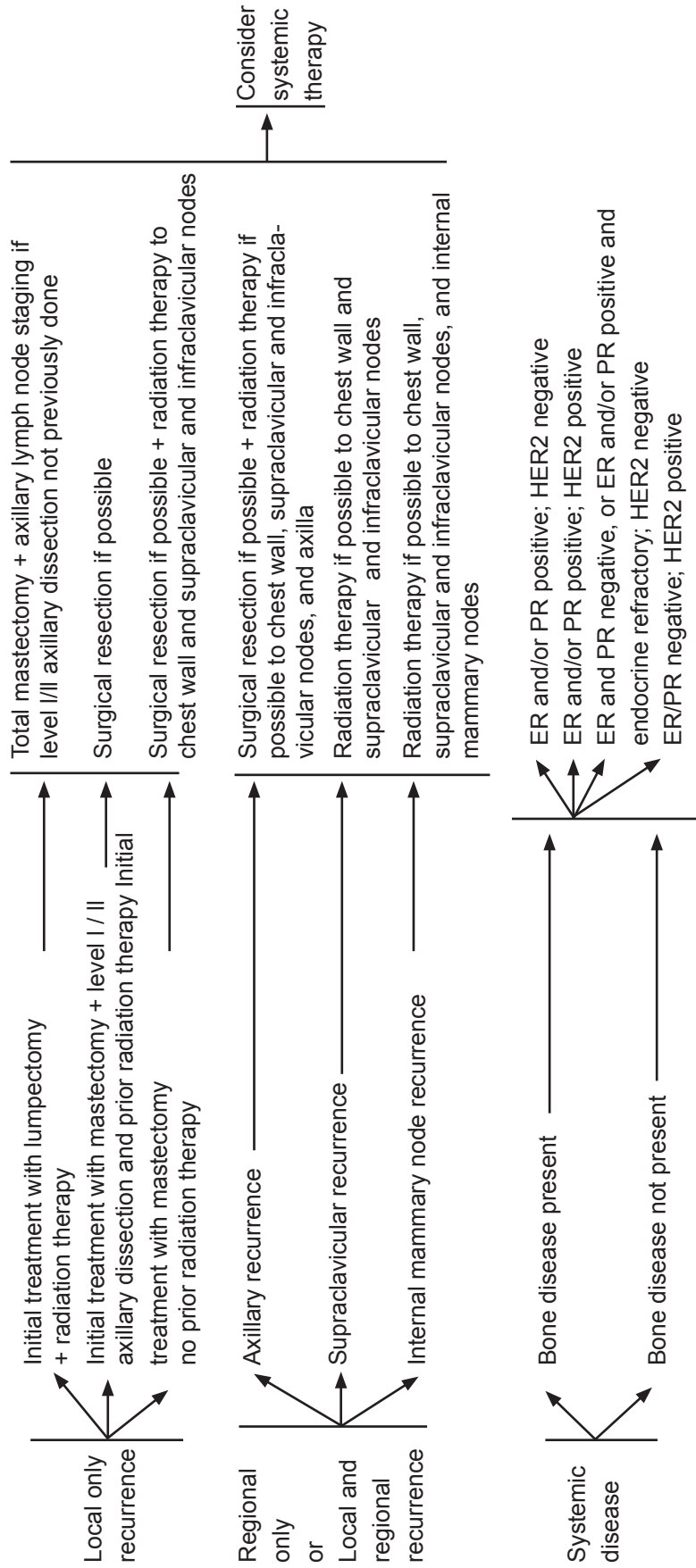
INITIAL WORKUP FOR STAGE IV DISEASE

- History and physical exam
- CBC, platelets
- Liver function tests
- Chest imaging
- Bone scan
- X-rays of symptomatic bones and long and weight-bearing bones abnormal on bone scan
- Consider abdominal CT or MRI
- First recurrence of disease should be biopsied
- Consider determination of tumor ER/PR and HER2 status if unknown, originally negative or not over-expressed^b



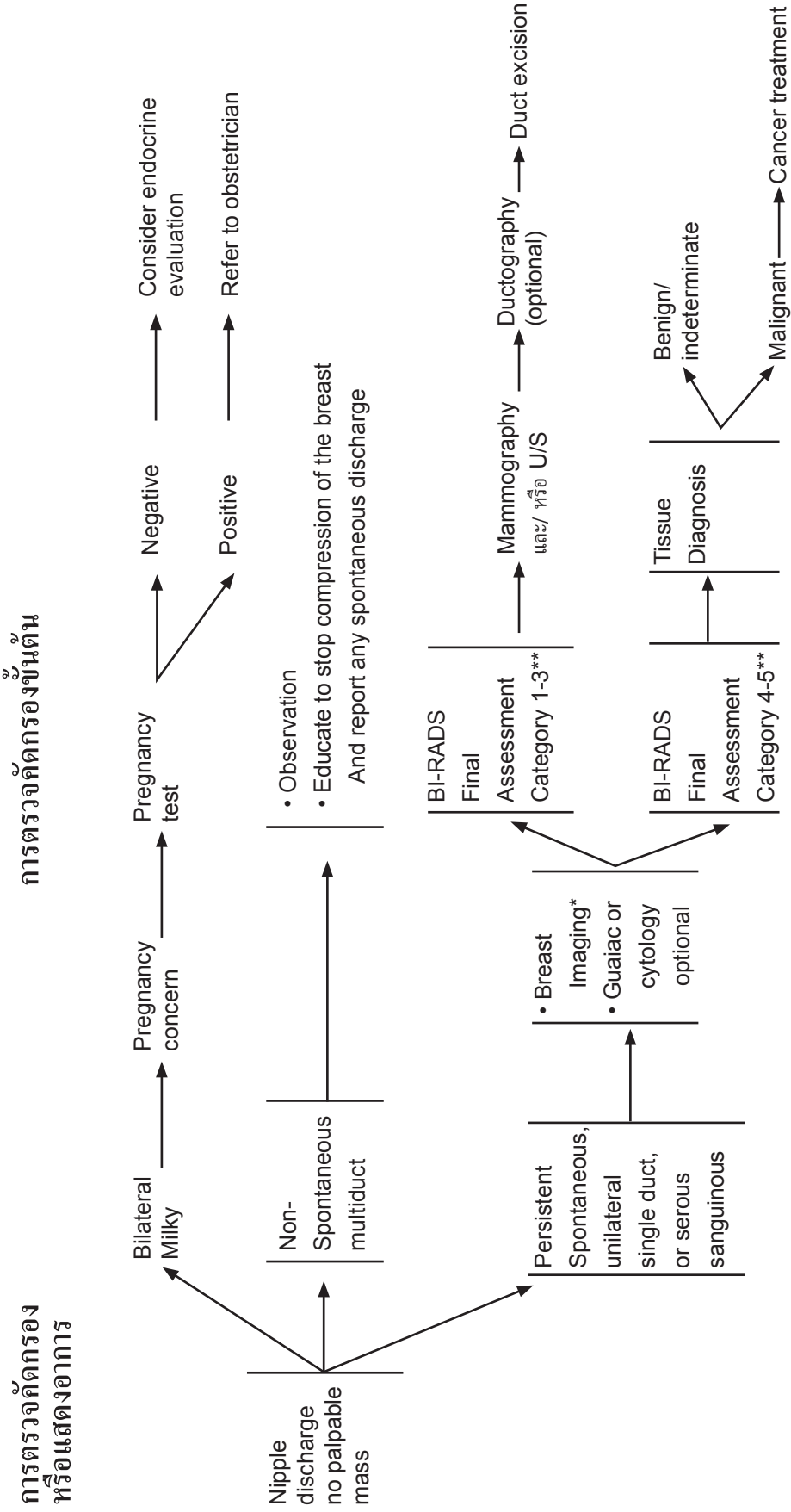
Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE



รูปที่ 19

การตรวจคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งเต้านม



* อาจทำ Ductography ร่วมด้วย

** ดูแนวทางการถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography)

รูปที่ 20

แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม ที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

จากการศึกษาข้อมูลทั้งในและต่างประเทศของคณะทำงานประเมินเทคโนโลยีการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมระยะแรกของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2546⁽³³⁾ ซึ่งได้มีการประชุมระดมความคิดเห็นผู้เชี่ยวชาญรวมทั้งผู้ที่เกี่ยวข้องทางด้านนี้ สรุปได้แนวทางในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย ดังนี้

วิธีการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหามะเร็งเต้านม มีอยู่ 3 วิธี ได้แก่

1. การตรวจเต้านมด้วยตนเอง (Breast self examination: BSE)
2. การตรวจเต้านมโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม (Clinical breast examination: CBE)
3. การตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Mammography: MM)

ข้อแนะนำ (Recommendation)

1. Mass screening

จากข้อมูลหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบัน วิธีที่ดีที่สุดและคุ้มค่าที่สุดในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เป็นแบบ mass screening สำหรับประเทศไทย สรุปได้ดังนี้

■ ผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป

ควรเริ่มตรวจเต้านมด้วยตนเองเดือนละครั้ง และควรจะต้องได้รับการบอกถึงประโยชน์ (benefit) และข้อจำกัดของการตรวจเต้านมด้วยตนเอง รวมทั้งได้รับการสอนการตรวจเต้านมด้วยตนเองที่ถูกต้องวิธี และหากมีอาการที่สงสัยควรมีการตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม

■ ผู้หญิงที่มีอายุ 40 - 69 ปี และไม่มีอาการ

นอกจากการตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นประจำแล้ว ควรได้รับการตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรม ทุก 1 ปี

■ ผู้หญิงที่อายุ 70 ปีขึ้นไป

การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในผู้หญิงกลุ่มนี้ให้พิจารณาเป็นรายบุคคล โดยพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของประโยชน์และอัตราการเสี่ยงของการตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมในเรื่องของสภาวะสุขภาพในขณะนั้น และอายุขัยที่คาดไว้ (life expectancy)

ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาว่า การตรวจเต้านมด้วยตนเองไม่ได้มีผลต่อการลดอัตราการตาย แต่ก็ถือว่าเป็นวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่ประหยัดและเหมาะสมสำหรับประเทศไทย อีกทั้งเป็นการสร้างความตระหนักให้กับผู้หญิงไทยให้มีความสนใจกับสุขภาพเต้านมของตนเอง

2. Voluntary (opportunistic) screening

2.1 ผู้หญิงทั่วไป

■ ผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป

ควรเริ่มตรวจเต้านมด้วยตนเองเดือนละครั้ง และควรจะต้องได้รับการบอกถึงประโยชน์ และข้อจำกัดของการตรวจเต้านมด้วยตนเอง รวมทั้งได้รับการสอนการตรวจเต้านมด้วยตนเองที่ถูกวิธี และควรมีการตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรมอย่างน้อยทุก 3 ปี

■ ผู้หญิงที่มีอายุ 40 - 69 ปีขึ้นไป และไม่มีอาการ

นอกจากการตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นประจำแล้ว ควรตรวจโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรมทุก 1 ปี และตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography) ทุก 1 - 2 ปี อาจใช้การตรวจอัลตราซาวด์ร่วมด้วยในกลุ่มที่มี Dense breast ถ้าสถานบริการมีความพร้อมที่จะตรวจได้

นอกจากนี้ผู้หญิงโดยทั่วไปควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ คือ การตรวจพบมะเร็งเต้านมในระยะแรก ข้อจำกัดในกลุ่มสตรีที่มี Dense breast และการแปลผลผิดพลาด 10 - 30% (สถิติจากสถาบันทั่วโลก) และเนื่องจากเนื้อเต้านมของสตรีไทยมีลักษณะเป็น Dense breast อาจใช้การตรวจอัลตราซาวด์ร่วมด้วยซึ่งจะใช้ ในสถาบันที่มีความพร้อมของเครื่องมือ

2.2 กลุ่มเสี่ยง (high risk)

ผู้หญิงกลุ่มนี้ควรได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเหมือนกับกลุ่มผู้หญิงทั่วไปแต่ควรจะต้องเริ่มตรวจเร็วขึ้น เช่น ในกรณีที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยกว่า 50 ปี หรือวัยก่อนหมดประจำเดือน ควรทำการตรวจคัดกรอง เมื่ออายุที่ญาติเป็นมะเร็งเต้านมลบออกอีก 10 ปี⁽³⁴⁾ และควรตรวจทุก 1 ปี

กลุ่มเสี่ยง (high risk) ได้แก่

- มีประวัติญาติสายตรง ได้แก่ มารดา พี่สาว/น้องสาว และบุตร เป็นมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งที่รังไข่
- ผู้ที่มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (invasive cancer) รวมถึง ductal carcinoma in situ (DCIS)
- ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงบริเวณหน้าอก โดยเฉพาะตั้งแต่อายุยังน้อย เช่น ผู้ที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin หรือ non-Hodgkin
- ผู้ที่มีประวัติตัดชิ้นเนื้อเต้านม (breast biopsy) แล้วผลพยาธิวิทยาเป็น atypical ductal hyperplasia, lobular neoplasia
- ผู้ที่ได้รับประทานฮอร์โมนเสริมทดแทนวัยหมดประจำเดือนเป็นประจำเกิน 5 ปี

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

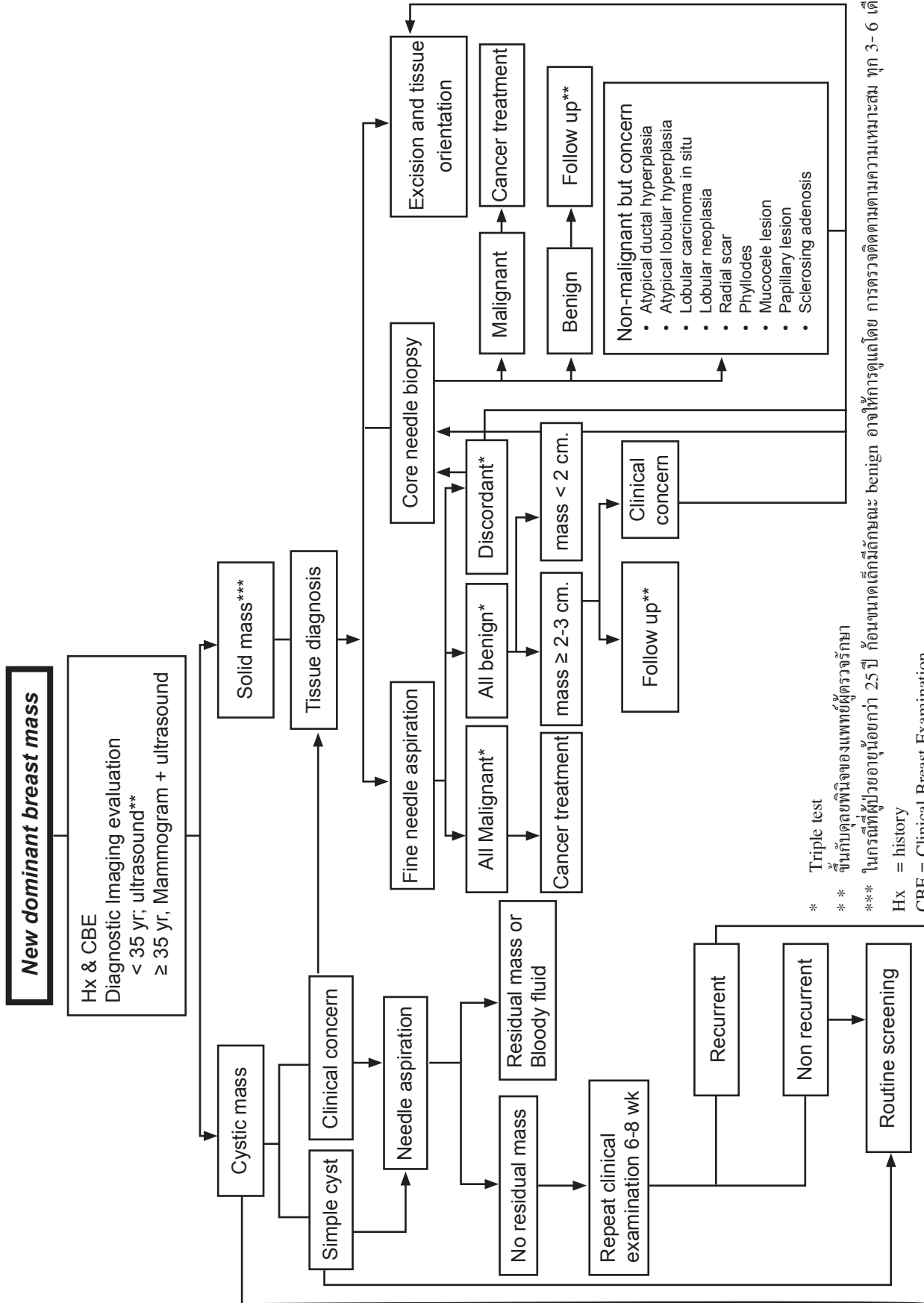
แนวทางการตรวจวินิจฉัยโรคเต้านมที่พบบ่อย

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

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

- แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

หมายเหตุ: แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเต้านมฉบับนี้ใช้สำหรับสถานพยาบาลที่บุคลากรและทรัพยากรมีขีดความสามารถครบถ้วน และไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับการรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยรวมได้ ให้แต่ละสถานพยาบาลพิจารณาจัดทำแนวทางการรักษาให้เหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้นๆ



รูปที่ 21

Breast mass

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มาด้วยอาการคลำได้ก้อนที่เต้านม หลังจากการซักประวัติและตรวจร่างกายยืนยันว่ามีก้อนที่เต้านมจริง อาจแนะนำให้ทำ ultrasound เต้านมในผู้หญิงอายุน้อยกว่า 35 ปี สำหรับผู้หญิงอายุ 35 ปีขึ้นไป อาจแนะนำให้ทำ mammogram ร่วมด้วย โดยให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้ให้การรักษา เนื่องจากการทำแมมโมแกรม และหรืออัลตราซาวด์ มีโอกาสเกิดผลลบลงได้ (false negative) 15%⁽¹⁾

Cystic mass

- กรณี simple cyst แนะนำว่าสามารถใช้วิธีการตรวจติดตามได้ หรือทำ needle aspiration ถ้าของเหลวที่ได้ไม่มีลักษณะ bloody fluid และก้อนยุบหมด แนะนำให้ทำการตรวจติดตามในอีก 6-8 สัปดาห์ ถ้าไม่มีการกลับเป็นซ้ำ สามารถทำตาม screening program ปกติได้
- ถ้ามีลักษณะ bloody fluid หรือก้อนยุบไม่หมด หรือมีการกลับเป็นซ้ำของก้อนใน 6-8 สัปดาห์ แนะนำให้ทำการส่งตรวจต่อเพื่อให้ได้ tissue diagnosis

Solid mass

- เมื่อตรวจเต้านมพบ solid mass แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อด้วยวิธี fine needle aspiration^(2, 3) หรือ core needle biopsy หรือ excision biopsy
- กรณีทำ triple assessment ด้วย clinical examination, imaging และ FNA มีผลการตรวจดังนี้
 1. Benign ทั้งหมด แนะนำว่าสามารถรักษาด้วยการติดตามได้ ถ้าก้อนมีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. การตรวจติดตามแนะนำให้ตรวจเต้านม ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 2 ปี ถ้ามีข้อสงสัยจากอาการทางคลินิกแนะนำให้ทำ core needle biopsy หรือ excision และถ้าก้อนมีขนาดใหญ่กว่า 2-3 ซม. แนะนำทำ excision
 2. Malignant ทั้งหมด สามารถให้การวินิจฉัยและรักษาตามแนวทางการรักษามะเร็งเต้านมได้
 3. ไม่สอดคล้องกัน แนะนำให้เอาชิ้นเนื้อตรวจเพิ่มเติม เพื่อยืนยันการวินิจฉัย
- แนะนำทำ excision ก้อน ในกรณี
 1. ผล core biopsy เป็น⁽⁴⁻⁷⁾
 - Atypical ductal hyperplasia

- Atypical lobular hyperplasia
 - Lobular carcinoma in situ
 - Lobular neoplasia
 - Radial scar
 - Phyllodes
 - Mucocele lesion
 - Papillary lesion
 - Sclerosing adenosis
2. ก้อนมีขนาดใหญ่กว่า 2-3 ซม.หรือผู้ป่วยต้องการเอาออก
 3. ถ้ามีข้อสงสัยจากอาการทางคลินิก

Nipple discharge (สารคัดหลั่งออกทางหัวนม)

ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของสารคัดหลั่งที่ออกมาทางหัวนม แต่ไม่สามารถตรวจพบว่ามีก้อนผิดปกติที่เต้านมนั้น ควรจะต้องได้รับการตรวจในขั้นตอนแรกด้วยการประเมินลักษณะของสารคัดหลั่ง ที่ออกมาจากทางหัวนม ถ้าลักษณะของสารคัดหลั่งออกมาจากหัวนมทั้ง 2 ข้าง และมีลักษณะคล้ายน้ำนม นั้น ควรจะต้องได้รับการตรวจภาวะ การตั้งครรภ์ หรืออาจจะต้องได้รับการตรวจในเรื่องภาวะที่ผิดปกติของระบบฮอร์โมนในร่างกายที่อาจผิดปกติ

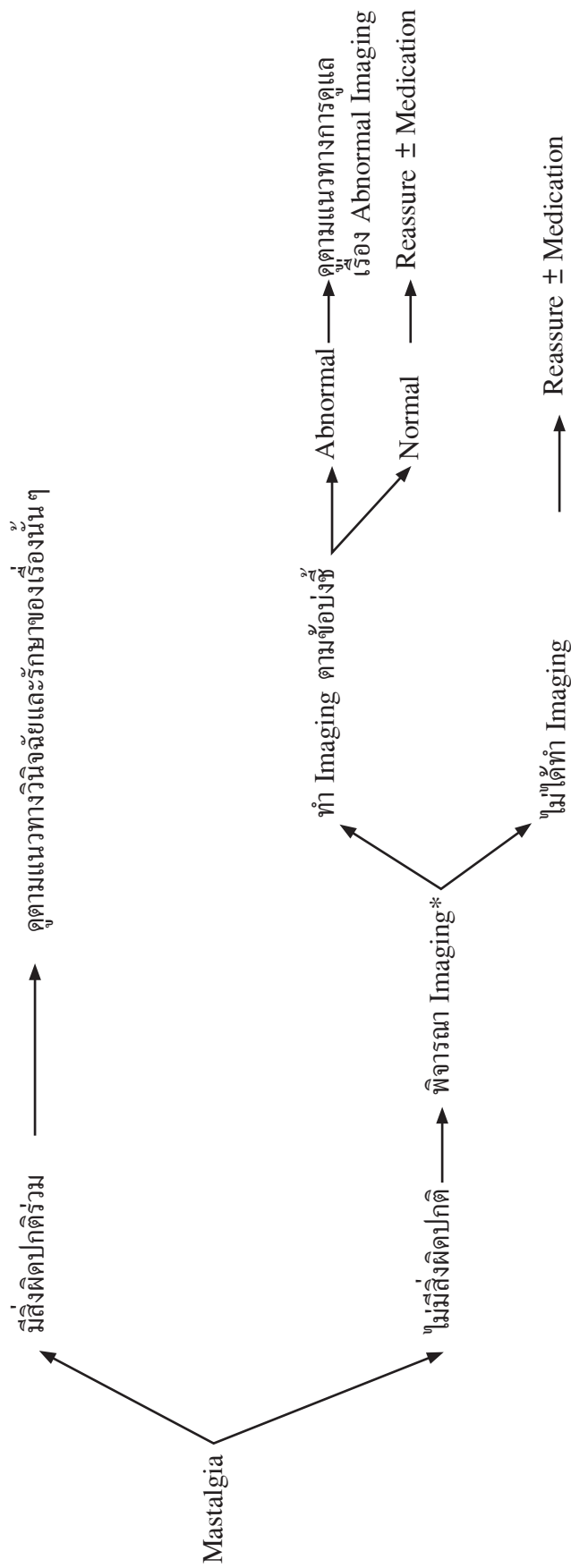
สารคัดหลั่งที่มีลักษณะคล้ายน้ำนม (milky secretion) มีสาเหตุส่วนใหญ่จากการรับประทานยาบางกลุ่ม เช่น psychoactive drugs, antihypertensive medications, opiates, oral contraceptives และ estrogen

ในกรณีที่มีสารคัดหลั่งไม่ได้ออกมาเอง (non-spontaneous) หรือเกิดจากการบีบเค้นเต้านม หากผู้ป่วยมีอายุต่ำกว่า 40 ปี และออกมาจากท่อน้ำนมหลาย ๆ ท่อนั้นควรจะมีการเฝ้าติดตามสังเกตอาการของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ รวมทั้งจะต้องให้ความรู้และความสนใจแก่ผู้ป่วยไม่แนะนำให้ไปบีบหรือกดเนื้อเต้านมอีกต่อไป สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี แนะนำให้ทำ screening mammogram และ/หรือ ultrasound ร่วมด้วย และให้ทำการรักษาตามผลการตรวจที่ได้รับ รวมทั้งต้องให้ความรู้ความเข้าใจเหมือนในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี

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

อาจทำ ductography ก่อนผ่าตัดเพื่อประโยชน์สำหรับดูลักษณะความผิดปกติที่เกิดขึ้นชนิดผิดปกติหลายตำแหน่ง (multiple lesions)

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



* ทำ Imaging ตามข้อบ่งชี้

รูปที่ 22

Mastalgia

อาการเจ็บบริเวณเต้านมเป็นอาการที่พบบ่อยในผู้หญิงและมีความรุนแรงที่แตกต่างกันไป แบ่งออกเป็นอาการเจ็บที่เต้านม และเจ็บบริเวณ chest wall* ซึ่งอาจจะรุนแรงมากจนมีผลต่อคุณภาพชีวิตได้ และอาจจะเป็นเรื้อรังได้บ่อย ๆ

อาการเจ็บเต้านมอาจตรวจพบสิ่งผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วยได้ เช่น ก้อน ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บเต้านมเพียงอย่างเดียวและไม่มีความผิดปกติอื่น ส่วนใหญ่ไม่ได้มีสาเหตุจากมะเร็ง

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

ในกรณีที่ทำ imaging ถ้าพบสิ่งผิดปกติ ให้ดูแลตามแนวทางการวินิจฉัยนั้น แต่ถ้าไม่พบสิ่งผิดปกติก็ให้คำแนะนำผู้ป่วยและการรักษาตามความจำเป็น

ในกรณีที่ไม่ได้ทำ imaging และไม่พบสิ่งผิดปกติใด ๆ ให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการเจ็บเต้านม และพิจารณาให้การรักษาตามความจำเป็น

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

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมโดยการผ่าตัด แบ่งการรักษาตามระยะของโรค (staging) ได้ดังนี้

Stage 0 (Pure Noninvasive Carcinomas)

1. Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)

แนะนำการรักษา LCIS ด้วยการเฝ้าระวัง (surveillance)⁽⁸⁾

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

- 1) โดยการให้ยา เพื่อลดโอกาสเกิด invasive carcinoma ซึ่งแนะนำให้ยา ดังนี้
 - 1.1 tamoxifen⁽⁹⁾ เป็นเวลา 5 ปี
 - ส่วนยาตัวอื่นเช่น กลุ่ม aromatase inhibitors ในขณะนี้มีข้อมูลไม่เพียงพอ^(8, 10)
- 2) โดยการผ่าตัด การทำ bilateral prophylactic mastectomies ± reconstruction จะใช้ เป็นบางกรณีเท่านั้น เช่น ในผู้ป่วย high risk, ไม่ยอมรับอัตราเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการ เป็นมะเร็งเต้านมทั้งสองข้างในอนาคต และควรตัดเต้านมออกทั้ง 2 ข้าง เพราะว่ามี โอกาสเกิด invasive carcinoma ในผู้ป่วย LCIS จะเท่ากันทั้ง 2 ข้าง (8-11 เท่าของ ประชากรทั่วไป หรือประมาณ 1% ต่อปี, subsequent carcinoma เป็น invasive ductal มากกว่า lobular carcinoma)⁽¹¹⁾

อนึ่งการทำ mastectomy ± contralateral breast biopsy ในปัจจุบันไม่นิยมแล้ว เนื่องจาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็น LCIS มีโอกาสเกิด invasive carcinoma ต่ำ การทำ mastectomy มี ข้อเสียมากกว่าและเปลืองค่าใช้จ่าย ส่วนการตัดชิ้นเนื้อจากเต้านมอีกข้างก็อาจจะได้ตำแหน่งที่ เป็นมะเร็ง โอกาสของการเกิดมะเร็งยังคงเท่าเดิม⁽¹²⁾

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%) มีโอกาส เกิด local recurrence (0-2%) ได้น้อยกว่าวิธีอื่น ๆ ดังนั้น DCIS ทุกขนาดหรือหลายตำแหน่ง สามารถเลือกใช้วิธีนี้

การรักษาโดย wide local excision + radiotherapy มีโอกาสเกิด local recurrence น้อยกว่าการทำ wide local excision เพียงอย่างเดียว คือ จาก 10.4% เป็น 7.5% ที่ 5 ปี^(13, 14) จึงเป็นที่ยอมรับได้ และ overall survival ก็เท่ากับการรักษาโดย total mastectomy การผ่าตัดควรได้ free margin และตามด้วยการฉายแสง⁽¹⁴⁾ ซึ่งวิธีนี้ไม่เหมาะถ้ามี DCIS หลายตำแหน่ง หรือก้อนโตมากและผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้ามในการฉายแสง

การรักษาโดย wide local excision alone ใช้ในคนไข้ที่มีก้อนเล็กกว่า 0.5 เซนติเมตร, low grade, noncomedonecrosis นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึง อายุของผู้ป่วย และ margin ของการผ่าตัดด้วย⁽¹⁵⁾

ไม่แนะนำให้ทำ axillary dissection ในผู้ป่วย DCIS เพราะโอกาสที่จะพบมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมีน้อย (1.7%)⁽¹⁶⁾ เนื่องจากการทำ sentinel node biopsy ทำได้ง่ายและผลแทรกซ้อนต่ำ ถ้าผู้ป่วยเลือกวิธี mastectomy อาจพิจารณาทำ sentinel lymph node biopsy⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ ผู้ป่วย DCIS ที่มี microinvasion แนะนำให้ทำ sentinel lymph node biopsy ร่วมด้วย ถ้าทำ sentinel lymph node biopsy ไม่ได้ ควรทำ axillary lymph node dissection

ผู้ป่วย DCIS ต้องนัดมาติดตามการรักษาโดยการตรวจร่างกายทุก 6 เดือน และทำ mammogram ปีละครั้ง นอกจากนี้อาจพิจารณาให้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปี เพื่อลดโอกาสเกิด invasive carcinoma (ลดจาก 13% เป็น 8.8% ที่ระยะเวลา 5 ปี)^(20, 21)

Stage I, IIA, IIB Invasive Breast Cancer

การรักษามีทางเลือกดังนี้

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

2. Breast conserving therapy (BCT) หมายถึงการทำ breast conserving surgery ร่วมกับ axillary management* และ radiotherapy) ถ้าไม่มีข้อห้าม (ดูหน้า 37)

การผ่าตัดทั้งสองวิธีมี overall survival เท่ากัน⁽²²⁻²⁹⁾ จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับความตั้งใจของผู้ป่วย และทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

หนึ่งในกรณีที่ผู้ป่วย stage IIA (T2 N0 M0) และ stage IIB (T2 N1 M0, T3 N0 M0) ถ้ามีความประสงค์จะเก็บเต้านมและไม่มีข้อห้ามของการทำ breast conserving therapy (BCT) อาจพิจารณาการให้ preoperative systemic therapy เพื่อทำให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง^(30, 31)

*การทำ axillary management ให้ดูรายละเอียดในหน้า 36

Stage III Invasive Breast Cancer

- **Operable Locally Advanced Breast Cancer**

การผ่าตัดรักษามีทางเลือกดังนี้

1. Modified radical mastectomy ± reconstruction

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

ใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับ การตัดสินใจของผู้ป่วยร่วมกับทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

- **Inoperable Locally Advanced Breast Cancer**

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาโดย preoperative systemic therapy แล้วตามด้วยการผ่าตัด ซึ่งมีทางเลือกดังนี้

1. Modified radical mastectomy ± reconstruction

2. Breast conserving therapy

จะเลือกใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับ การตัดสินใจของผู้ป่วยร่วมกับทีมแพทย์ผู้ทำการรักษา

Stage IV Metastatic Breast Cancer

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

บทบาทของศัลยกรรมมีเพียงเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน หรือเป็น local control และรักษาตามอาการ เช่น ในรายที่มีมะเร็งกระจายไปที่กระดูกอาจจำเป็นต้องผ่าตัดตามกระดูกร่วมกับรังสีรักษา ในรายที่มีมะเร็งกระจายไปที่สมองอาจพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัดถ้าเป็นก้อนเดียวและไม่มีการกระจายไปยังอวัยวะสำคัญอื่น ๆ ในรายที่มี massive pleural effusion รักษาโดย pleural tapping and pleurodesis เป็นต้น

Local recurrent Breast Cancer

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ mastectomy เมื่อมี local recurrence โดยที่ไม่มีการกระจายไปที่อื่น ถ้าสามารถผ่าตัดได้ควรได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเอา local recurrence ออกโดยให้ได้ free margin แล้วตามด้วยการฉายรังสี ในกรณีที่ไม่ได้รับการฉายรังสีมาก่อนหรือรังสีแพทย์พิจารณาให้ฉายรังสี (ดูที่หน้า 51) หลังจากนั้นควรพิจารณาให้ systemic treatment หรือการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ตามความเหมาะสมต่อไป

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCT เมื่อมี local recurrence โดยที่ไม่มีการกระจายไปที่อื่น ควรได้รับการรักษาโดยการทำ total mastectomy หรืออาจทำ lumpectomy อีกครั้งหนึ่งได้ แล้วตามด้วยการรักษาวิธีอื่น ๆ ตามความเหมาะสม

ข้อห้ามของการทำ BCT (contraindications for BCT)

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

Axillary management มี 2 ทางเลือก คือ

1. การทำ axillary lymph node dissection (ALND) ให้ทำในระดับ level I และ level II จะทำถึง level III เมื่อคลำต่อมน้ำเหลืองได้และสงสัยว่ามีการแพร่กระจายไปถึง level II ขณะทำการผ่าตัด และการทำ ALND ควรได้ ต่อมน้ำเหลืองไม่น้อยกว่า 10 ต่อมน
2. การทำ sentinel lymph node biopsy (SLNB) เป็นอีกทางเลือกแทน ALND ในกรณีที่คาดว่าไม่มีการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

แนวทางการปฏิบัติเมื่อทราบผลการตรวจ sentinel node

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

Oncoplastic Breast Surgery⁽³²⁾

ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธีการผ่าตัด อาจนำเทคนิค Oncoplastic surgery ในรูปแบบต่าง ๆ มาพิจารณาตามความเหมาะสมและความต้องการของผู้ป่วยแต่ละบุคคล เพื่อประโยชน์ในการเพิ่มคุณภาพชีวิต โดยให้คำนึงถึงปัจจัยดังต่อไปนี้

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

Oncoplastic in Breast conserving surgery

ในผู้ป่วยที่ต้องการเก็บเต้านมเดิมไว้ อาจพิจารณานำเทคนิค oncoplastic มาช่วยลดการเกิด Breast deformity เพิ่มความสมดุลของเต้านมทั้งสองข้าง ช่วยเพิ่ม margin หรือช่วยให้การฉายแสงง่ายขึ้น โดยอาจพิจารณาในรายที่มีลักษณะดังนี้

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

Breast reconstruction

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

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

แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Mammography)

แนวทางนี้ได้ปรับปรุงมาจาก “แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography) ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านม” โดยคณะทำงานฯ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เมื่อปี พ.ศ. 2544⁽³⁵⁾

คุณลักษณะของเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม

Mammographic Unit ที่ได้มาตรฐานรับรองใช้ได้ทั่วไปตามมาตรฐานสากล และมีเครื่องมือทดสอบคุณภาพประจำเครื่อง

องค์ประกอบของหน่วยถ่ายภาพรังสีเต้านม

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

แนวทางการควบคุมคุณภาพของการตรวจวินิจฉัยเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Guidelines for Mammography Quality Standard)

1. บุคลากร (personal)

- รังสีแพทย์ (radiologist)

คุณสมบัติทั่วไป: จบแพทยศาสตรบัณฑิต และได้รับวุฒิปริญญาตรีวิทยา ทั่วไป หรือวุฒิปริญญาตรีวินิจฉัย

คุณสมบัติเฉพาะ:

1. ได้รับการฝึกอบรม การวินิจฉัยการตรวจเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม ในโรงเรียนแพทย์หรือสถาบันที่ได้รับการรับรองอย่างน้อย 30 ชั่วโมง ในขณะที่เป็นแพทย์ประจำบ้าน
2. กรณีไม่ได้รับการฝึกอบรม การวินิจฉัยการตรวจเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม ในขณะที่เป็นแพทย์ประจำบ้าน หรือไม่ได้ทำการวินิจฉัยการตรวจภาพรังสีเต้านมหลังจากจบการศึกษาเกิน 3 ปี ควรผ่านการอบรมหลักสูตรการวินิจฉัยการตรวจภาพถ่ายรังสีเต้านมในโรงเรียนแพทย์หรือสถาบันที่ได้รับการรับรองอย่างน้อย 120 ชั่วโมง หรือมีประสบการณ์ในการอ่านแปลผล ภาพถ่ายรังสีเต้านมอย่างน้อย 240 ราย

- **นักรังสีการแพทย์ หรือ เจ้าหน้าที่รังสีเทคนิค (radiologic technologist)**
คุณสมบัติทั่วไป: ได้รับใบประกอบโรคศิลป์ของนักรังสีการแพทย์
คุณสมบัติเฉพาะ: ได้รับการฝึกอบรมการตรวจเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม
 ในสถาบันที่ได้รับการรับรองอย่างน้อย 40 ชั่วโมง

2. เครื่องมือ (equipment)

- ตามคุณลักษณะของเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมโดยเฉพาะ

3. การบันทึกข้อมูลและการรายงานผล (medical records and mammography reports)

- การรายงานผลของการตรวจต่อแพทย์ผู้ส่งตรวจ

การรายงานผลเอกซเรย์เต้านม ให้ใช้มาตรฐาน Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)⁽³⁶⁾ ซึ่งแนะนำว่าในการรายงานผล ควรมีหัวข้อดังต่อไปนี้

1. ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจ
2. ความหนาแน่นของเนื้อเต้านม (แบ่งเป็น 4 ระดับ)
3. บรรยายสิ่งตรวจพบที่สำคัญ
4. แปลผลโดยเปรียบเทียบกับ การตรวจเอกซเรย์เต้านม และ/หรืออัลตราซาวนด์เต้านมที่ได้ทำก่อนหน้า
5. การประเมิน (assessment) ตาม BI-RADS
6. คำแนะนำในการปฏิบัติต่อไป

ความหนาแน่นของเนื้อเต้านมจะแบ่งเป็น 4 แบบ เรียงตามความหนาแน่นน้อยไปมาก ดังนี้

- *Almost entirely fatty*
- *Scattered areas of fibroglandular density*
- *Heterogeneously dense, which may obscure small masses*
- *Extremely dense, which lowers the sensitivity of mammography*

สิ่งตรวจพบ (findings) จะแยกหัวข้อเป็น

- *Masses*
- *Calcifications*
- *Architectural distortion*
- *Asymmetries*
- *Intramammary lymph node*
- *Skin lesion*

- Solitary dilated duct
- Associated features
- Location of lesion

การประเมินตาม BI-RADS (assessment), การดำเนินการ (management) และ โอกาสที่จะเป็นมะเร็งเต้านม (likelihood of cancer)

Assessment	Management	Likelihood of cancer
Category 1: Negative	Routine mammography screening	Essentially 0% likelihood of malignancy
Category 2: Benign	Routine mammography screening	Essentially 0% likelihood of malignancy
Category 3: Probably Benign	Short-interval (6-month) follow-up or continued surveillance mammography	>0% but \leq 2% likelihood of malignancy
Category 4: Suspicious 4A:Low suspicion for malignancy 4B:Moderate suspicion for malignancy 4C:High suspicion for malignancy	Tissue diagnosis	>2% but < 95% likelihood of malignancy >2% to \leq 10% likelihood of malignancy >10% to \leq 50% likelihood of malignancy >50% to < 95% likelihood of malignancy
Category 5: Highly Suggestive of Malignancy	Tissue diagnosis	\geq 95% likelihood of malignancy
Category 6: Known Biopsy-Proven Malignancy	Surgical excision when clinically appropriate	N/A

รายละเอียดของเทคนิคการตรวจ

1. ภาพเอกซเรย์เต้านมประกอบด้วยท่ามาตรฐาน 2 ท่า สำหรับเต้านมแต่ละข้าง ได้แก่ craniocaudal (CC) และ mediolateral oblique (MLO) views รวมถึงการถ่ายภาพเพิ่มเติม ทำเฉพาะต่าง ๆ ตามความจำเป็นในกรณีที่พบรอยโรคที่สงสัยหรือไม่ชัดเจน

2. ในแต่ละภาพควรมีข้อมูลเกี่ยวกับ

- ชื่อ นามสกุล อายุ (หรือ วันเดือนปีเกิด) และเลขประจำตัวผู้ถูกตรวจ
- ชื่อโรงพยาบาล หรือ สถานที่ถ่ายเอกซเรย์เต้านม
- วันที่ที่ได้รับการตรวจ
- ท่าที่ใช้ในการตรวจ และองศาของการเอียงหลอดถ่ายภาพ
- kV & mAs
- เครื่องมือที่ตรวจและ cassette ที่ตรวจควรระบุชื่อหรือรหัสของนักรังสีเทคนิคผู้ถ่ายภาพ

• การเก็บผลการตรวจ

ควรเก็บภาพต้นฉบับและผลการตรวจอย่างน้อย 5 ปี และต้องให้ผลและภาพต้นฉบับแก่ผู้ป่วย หากมีการร้องขอ (ดัดแปลงจาก ACR Practice guideline for the performance of screening mammography)⁽³⁷⁾

4. การเตรียมตัวผู้ป่วย

ด้านจิตใจ

ควรอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความจำเป็นในการตั้งและกดทับเต้านม ขณะถ่ายภาพเอกซเรย์เต้านม พร้อมทั้งขอความร่วมมือจากผู้ป่วย ระหว่างการถ่ายเอกซเรย์เต้านมต้องปฏิบัติต่อผู้ป่วยด้วยความสุภาพ และนุ่มนวล

ด้านร่างกาย

1. ห้ามทาแป้งและยาระงับกลิ่นตัว เนื่องจากมีส่วนผสมที่อาจปรากฏเป็นแคลเซียมได้
2. ถ้าเป็นไปได้ แนะนำให้ตรวจในวันที่ 6 ถึง 7 นับจากวันแรกของการมีประจำเดือนเพื่อหลีกเลี่ยงโอกาสที่ผู้ป่วยเริ่มตั้งครรภ์, ลดความแน่นทึบของเต้านม อีกทั้งลดความเจ็บระหว่างการกดเต้านมเพื่อถ่ายเอกซเรย์เต้านม
3. ควรบันทึกประวัติเกี่ยวกับเต้านมของผู้ที่มาตรวจ เช่น โรคของเต้านม การผ่าตัดก่อนหน้านี้, โรคมะเร็งเต้านม และ/หรือมะเร็งรังไข่ในครอบครัว เป็นต้น

5. การควบคุมคุณภาพ (quality assurance)

• ทั่วไป

ผู้มีหน้าที่รับผิดชอบ ควรมีเจ้าหน้าที่รังสีหรือนักรังสีเทคนิค 1 คน ประจำห้องตรวจเป็นผู้ควบคุม และเก็บบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับเครื่องการควบคุมคุณภาพของเครื่อง และการซ่อมเครื่องทั้งหมด

• การควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านม

ควรมีระบบการบันทึกการควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านมและเครื่องล้างฟิล์มที่เป็นลายลักษณ์อักษร สามารถตรวจสอบได้ โดยปฏิบัติตามตารางแนบท้าย

• ปริมาณรังสี

ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่เต้านมได้รับ (Average glandular dose; AGD) ในการถ่ายทำ craniocaudal view สำหรับเต้านมที่มี ความหนา 4.2 เซนติเมตร ประกอบด้วยเนื้อเต้านม 50% และไขมัน 50% ต้องไม่เกิน 0.3 rad (3.0 milligray) ตามมาตรฐานของสหรัฐอเมริกา (Mammography Quality Standard Acts; MQSA) โดยใช้ทั้ง screen-film และ full-field digital mammography

6. กลไกการประเมินผลความพอใจของผู้รับการตรวจและแพทย์ที่ส่งตรวจ (Consumer complaint mechanism)

ควรมีระบบการประเมินผลเกี่ยวกับข้อบกพร่องของการตรวจที่มีผลกระทบต่อผลการตรวจอย่างร้ายแรง เช่น คุณภาพของภาพไม่ดี การวินิจฉัยผิดพลาด ใช้นุ้คลากรที่ขาดคุณสมบัติ การรายงานผลช้า ความเจ็บปวดอย่างรุนแรงในการตรวจของผู้รับการตรวจ เป็นต้น และทำการรวบรวมเพื่อนำมาประมวลหาหนทางแก้ไขต่อไป

Assessment Categories

- a. การประเมินโดยใช้แมมโมแกรมยังไม่สมบูรณ์

Category 0

ใช้ในกรณีที่ข้อบ่งชี้ในการตรวจ คือ การตรวจคัดกรอง (screening) รังสีแพทย์ยังไม่สามารถรายงานผล ยังต้องการ ก. การตรวจทางรังสีวินิจฉัยเพิ่ม เช่น spot-compression (อากร่วมกับ magnification), การถ่ายเอกซเรย์เต้านมท่าพิเศษอื่น ๆ, การตรวจอัลตราซาวด์ ข. การตรวจที่ทำมาก่อนหน้านี้เพื่อเปรียบเทียบ ค. การถ่ายเอกซเรย์เต้านมใหม่จากเทคนิคที่ไม่เหมาะสม

- b. การประเมินโดยใช้แมมโมแกรมสมบูรณ์ครบถ้วน — Final categories

Category 1 และ 2

ทั้ง 2 categories มีคำแนะนำในทางปฏิบัติเหมือนกันคือ routine mammography screening ข้อแตกต่าง คือ Category 1 ไม่มีสิ่งตรวจพบผิดปกติ หรือ สิ่งตรวจพบนั้นไม่มีความสำคัญที่จะต้องกล่าวถึง สำหรับ Category 2 จะมีสิ่งตรวจพบที่รังสีแพทย์บรรยายในรายงานผล แต่สิ่งตรวจพบนี้ ไม่ใช่มะเร็งเต้านม

Category 3

สิ่งตรวจพบจะมีโอกาสเป็นมะเร็งน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2% จัดเป็น probably benign ในเอกซเรย์เต้านมมีสิ่งตรวจพบ 3 แบบที่จัดเป็น Category 3 ได้แก่ noncalcified circumscribed solid mass, focal asymmetry, solitary group of punctate calcifications

ในการตรวจครั้งต่อไป แนะนำให้ตรวจเต้านมข้างที่มีสิ่งตรวจพบ 6 เดือนถัดไป หลังจากนั้นอีก 6 เดือนสำหรับเต้านมทั้ง 2 ข้าง (อีกข้างจะเป็น routine annual screening) หลังจากนั้นจะติดตามอีก 1 ปีถัดไป ถ้าสิ่งตรวจพบนั้นไม่เปลี่ยนแปลง (คงที่เป็นเวลา 1 ปี) แต่ในกรณีนี้ถึงแม้ระยะห่างในการตรวจจะเป็น 1 ปี แต่ยังแนะนำให้ใช้ Category 3 ไม่ใช่ 2 เพราะยังถือเป็นการตรวจเพื่อติดตามรอยโรค ถ้าสิ่งตรวจพบนั้นคงที่เป็นเวลา 2-3 ปีจึงจะเปลี่ยนเป็น Category 2 ได้

ในกรณีที่ระหว่างติดตามผล สิ่งตรวจพบนั้นเล็กลง หรือหายไป จะเปลี่ยนจาก Category 3 เป็น 2 (ถ้าเล็กลง) หรือ 1 (ถ้าหายไป)

Category 4A

โอกาสเป็นมะเร็ง >2% แต่ ≤10% คาดหวังว่าผลเซลล์วิทยาหรือผลพยาธิวิทยาไม่ใช่มะเร็ง ตัวอย่างสิ่งตรวจพบใน Category 4A เช่น a partially (<75%) circumscribed solid mass with US features suggestive of a fibroadenoma, palpable solitary complicated cyst, probable abscess

Category 4B

โอกาสเป็นมะเร็ง > 10% ถึง ≤50% ตัวอย่างสิ่งตรวจพบ เช่น a group of amorphous or fine pleomorphic calcifications and an otherwise nondescript solid mass with indistinct margin

Category 4C

โอกาสเป็นมะเร็ง >50% ถึง <95% ตัวอย่างสิ่งตรวจพบ เช่น a new indistinct, irregular solid mass, a new group of fine linear calcifications

Category 5

โอกาสเป็นมะเร็ง ≥ 95% ดังนั้น ในการตัดชิ้นเนื้อตรวจด้วยเข็ม (percutaneous tissue diagnosis) คาดหวังว่าผลพยาธิวิทยาจะเป็นมะเร็ง ถ้าไม่ใช่มะเร็งถือว่ามีความไม่ตรงกัน (discordant) ระหว่างสิ่งตรวจพบทางรังสีวินิจฉัยกับพยาธิวิทยา จำเป็นต้องตัดชิ้นเนื้อตรวจซ้ำ (โดยทั่วไปจะเป็นชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัด) ตัวอย่างสิ่งตรวจพบ เช่น an irregular, spiculated, high-density mass with associated microcalcifications, new fine linear and branching calcifications in segmental distribution

Category 6

ในกรณีที่รายงาน Category 6 หมายความว่า การตรวจเต้านมนั้นทำภายหลังจากมีการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาแล้วว่าเป็นมะเร็ง แต่ยังไม่ได้ผ่าตัดอย่างครบถ้วนสมบูรณ์ หรือตรวจเพื่อขอความเห็น (second opinions), ตรวจหลังตัดก้อนที่เป็นมะเร็งจนหมดด้วยเข็ม, ตรวจติดตามหลังได้เคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy)

การควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายเอกซเรย์เต้านม

วัตถุประสงค์ของการประกันคุณภาพ

- เพื่อให้ได้ภาพถ่ายรังสีเต้านมที่มีคุณภาพดีที่สุด ด้วยปริมาณรังสีที่เหมาะสมที่สุด
- เพื่อให้ได้ภาพถ่ายรังสีเต้านมที่สามารถตรวจหารอยโรคของเต้านมได้ละเอียดถี่ถ้วนที่สุด
- เพื่อหลีกเลี่ยงความผิดพลาดอันอาจเกิดจากการวินิจฉัยโรคด้วยภาพถ่ายรังสีเต้านมให้ได้

มากที่สุด

หน้าที่และตารางเวลา

• สำหรับเครื่อง Mammography แบบ screen-film

นักรังสีเทคนิคหน้าที่ตามตารางเวลาต่อไปนี้

หน้าที่	ความถี่ต่ำสุดในการปฏิบัติ
1. ทำความสะอาดห้องมืด	ทุกวัน
2. ควบคุมคุณภาพการล้างฟิล์ม	ทุกวัน
3. ทำความสะอาดคาสเซต - สกรีน	สัปดาห์ละครั้ง
4. ตรวจสอบสถานะการอ่านฟิล์ม ทำความสะอาดตู้ไฟส่องฟิล์มและแว่นขยายที่ใช้ในการดูฟิล์ม	สัปดาห์ละครั้ง
5. ควบคุมคุณภาพโดยใช้หุ่นจำลองเต้านม	เดือนละครั้ง
6. ตรวจสอบสภาพเครื่องด้วยตา	เดือนละครั้ง
7. วิเคราะห์หัตถการถ่ายฟิล์มซ้ำ	3 เดือนครั้ง
8. ตรวจสอบปริมาณตกค้างของไฮโปนฟิล์ม	3 เดือนครั้ง
9. ตรวจสอบระดับหมอกควัน (fog) ของห้องมืด	6 เดือนครั้ง
10. ตรวจสอบความเนบซิดของสกรีนและฟิล์ม	6 เดือนครั้ง
11. ตรวจสอบแรงกดของแผ่นกดเต้านม	6 เดือนครั้ง
12. ในกรณีที่จะต้องมีการทำ breast intervention จะต้องตรวจสอบความแม่นยำของเครื่องถ่ายภาพรังสีระบบ stereotaxis	ทุกครั้งก่อนการทำ

• สำหรับเครื่อง Full-field digital mammography

หน้าที่	ความถี่ต่ำสุดในการปฏิบัติ
1. Detector Flat-Field Calibration	สัปดาห์ละครั้ง
2. Signal-To-Noise and Contrast-To-Noise Measurement	สัปดาห์ละครั้ง
3. Compression Thickness indicator	สัปดาห์ละครั้ง
4. Artifact evaluation	สัปดาห์ละครั้ง
5. Compression	6 เดือนครั้ง
6. Repeat analysis	6 เดือนครั้ง

การควบคุมคุณภาพด้านอื่น ๆ เช่น Laser printer Quality control, Phantom control printer, Diagnostic Review Workstation ขึ้นกับแต่ละโรงพยาบาล และมาตรฐานของทางบริษัท

แนวทางการรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (Radiation Therapy for Breast Cancer)

การรักษา มะเร็งเต้านม ให้ได้ผลดี เป็นที่ทราบกันดีว่า ต้องใช้การรักษาด้วยการผ่าตัด การฉายรังสี เคมีบำบัด ฮอโมนบำบัดและ/หรือ targeted therapy

บทบาทการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แบ่งออกเป็นกลุ่ม ดังนี้คือ

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

1. Postmastectomy Radiotherapy

เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าการผ่าตัด modified radical mastectomy เป็นการรักษาหลักที่ถือเป็นการรักษาแบบมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น operable breast cancer⁽³⁸⁾ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งยังคงมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดขึ้น ที่บริเวณแผลผ่าตัดบนหน้าอกและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง⁽²⁾

จากการศึกษารายงานอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence) หลังจากการทำ modified radical mastectomy พบว่าขึ้นกับ T และ N stage⁽³⁹⁻⁴²⁾

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

รายงานการศึกษาการใช้รังสีรักษาหลังการทำผ่าตัด mastectomy พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจะลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคได้อย่างน้อยครึ่งหนึ่งถึงสองในสามของผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม high risk⁽⁴³⁻⁴⁶⁾

ปัจจัยบ่งชี้ของการให้ postmastectomy radiotherapy มีดังนี้คือ

1. Four or more positive axillary lymph nodes
2. >T3 tumor
3. Positive or close (< 1-2 mm) surgical margins (ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา)
4. Grossly extracapsular invasion (fixed or matted nodes)

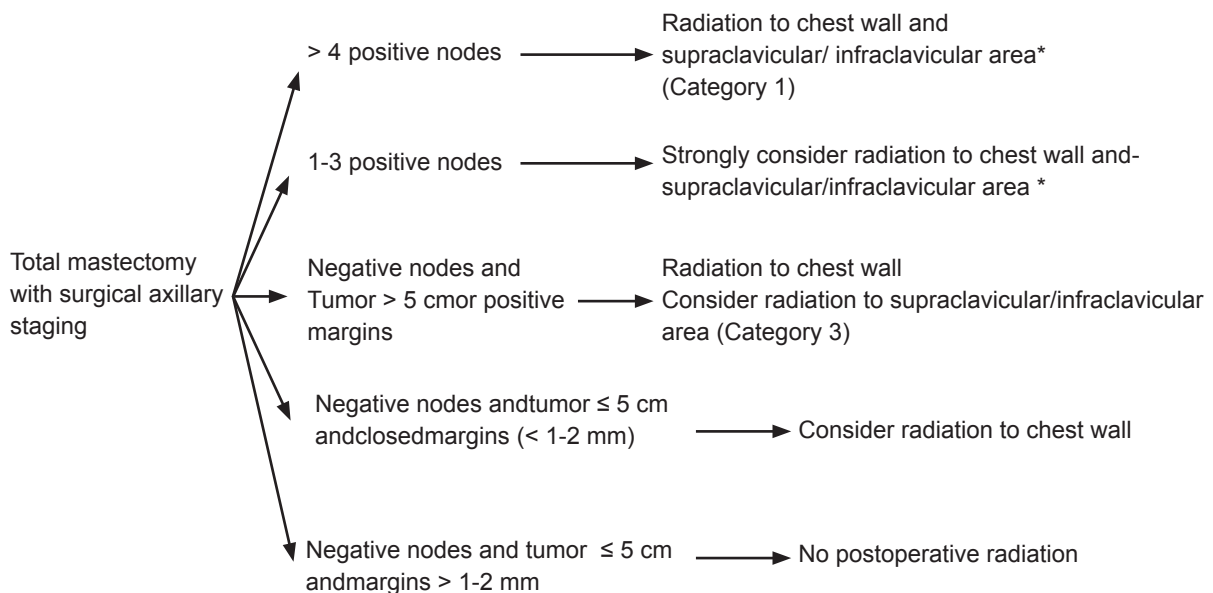
หมายเหตุ: สามารถให้ postmastectomy radiotherapy ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาในกรณี

1. 1-3 positive axillary nodes โดยดูตามปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ inadequate axillary lymph node dissection, T size, grade, margin, อายุ, lymphovascular invasion, breast cancer subtype

2. T2 tumor เมื่อเทียบกับขนาดเต้านมของผู้ป่วยแล้วมีขนาดใหญ่ หรือมีภาวะ extensivelymphovascularinvasion

แนะนำให้เริ่มรังสีรักษาภายใน 4-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด แต่หากมีความจำเป็นต้องให้เคมีบำบัดด้วย สามารถเริ่มรังสีรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว แต่ไม่ควรเกิน 6 เดือนหลังผ่าตัด

Locoregional Treatment after Mastectomy



* Internal mammary node radiation for clinical or pathological internal mammary node positive, otherwise the treatment to the internal mammary field is at the discretion of radiation oncologist. (Category 2B)

* Postmastectomy RT may be considered for patients with multiple high-risk recurrence factors.

Radiation in Breast Reconstruction

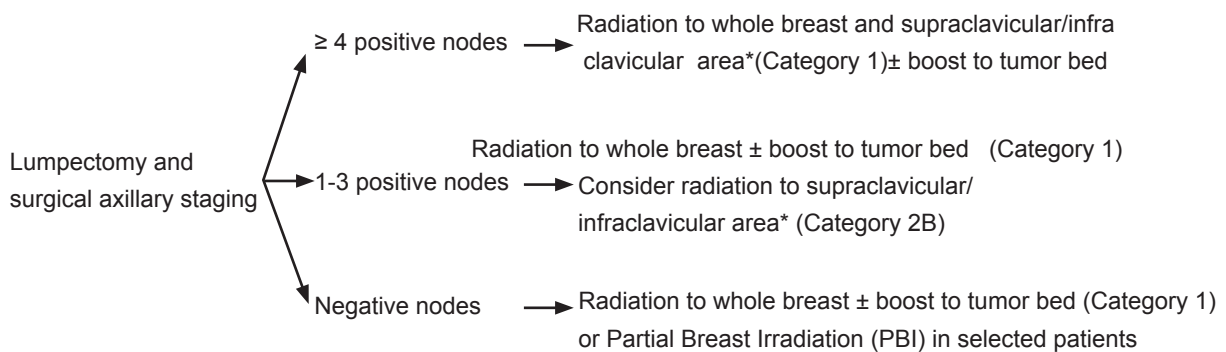
Cosmetic result จะดีกว่า และ complication น้อยกว่า ถ้าใช้วิธี autologous tissue reconstruction เมื่อเทียบกับ วิธี prosthesis

2. Breast Conserving Therapy

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 มีการศึกษาพบว่า Breast conserving surgery (BCS) ร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านม ได้ผลการรักษาเท่ากับการทำ mastectomy⁽⁴⁷⁻⁵³⁾ แต่หากทำผ่าตัด BCS อย่างเดียวโดยไม่มีการฉายรังสีที่เต้านมร่วมด้วย จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านมสูง 30-40%

แนะนำให้เริ่มรังสีรักษาภายใน 4-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด แต่หากมีความจำเป็นต้องให้เคมีบำบัดด้วย สามารถเริ่มรังสีรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว แต่ไม่ควรเกิน 6 เดือนหลังผ่าตัด

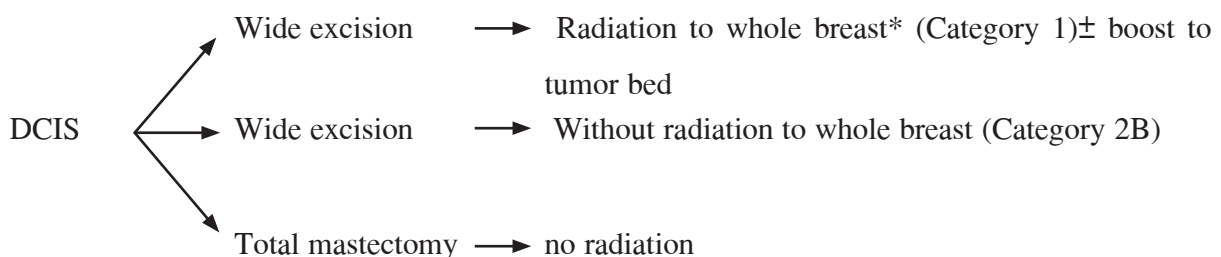
2.1 Invasive Breast Cancer



* Internal mammary node radiation for clinical or pathological internal mammary node positive, otherwise the treatment to the internal mammary field is at the discretion of radiation oncologist. (Category 2B)

* Breast irradiation may be omitted in patients 70 years old or older with T1,N0M0, ER positive who receive adjuvant endocrine therapy. (Category 1) (CALCG 9343)

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



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

* Radiation to the whole breast may be omitted in "low risk DCIS" (T < 2.5 cm, low or intermediate grade, margin > 3 mm, no symptoms at presentation) The 5-year ipsilateral local failure were 3.2% (no RT) vs 0.4% (RT). (RTOG 98-04)

3. Locally Advanced Breast Cancer⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

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

หากหลังจากการให้ Neoadjuvant Systemic Therapy แล้วยังไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาให้รังสีที่ breast และ supraclavicular/infraclavicular lymph nodes⁽⁶⁰⁾ และ/หรือ axillary lymph nodes เป็น preoperative radiotherapy แล้วพิจารณาผ่าตัดถ้าทำได้

4. Palliative Radiation Therapy

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายของโรค ก่อให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง รังสีรักษามีบทบาทสำคัญคือ มีประสิทธิภาพที่ดีในการลดอาการทุกข์ทรมานของผู้ป่วย เช่น ภาวะต่อไปนี้

1. การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมไปที่กระดูกและก่อให้เกิดอาการปวด เป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุด การฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการปวด ป้องกันกระดูกหักหรือการยุบตัวของกระดูกไม่ให้ไปกดไขสันหลัง เป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดวิธีหนึ่ง นอกจากนี้ยังเป็นวิธีการที่ง่าย สะดวก ประหยัด ใช้เวลาการรักษาสั้น ส่วนมากจะใช้ปริมาณรังสี 20Gy / 5F / wk หรือ 30 Gy / 10 F / 2 wks⁽⁶¹⁻⁶²⁾ หรืออาจใช้เป็น single fraction 8-10Gy สำหรับผู้ป่วยที่มี life span สั้น เดินทางลำบาก หรือในบริเวณที่ฉายรังสีมีขนาดเล็กและไม่มีอวัยวะสำคัญที่ไวต่อรังสี หรือการใช้ stereotactic body radiotherapy (SBRT) 1-5 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีขนาดและจำนวนของรอยโรคบริเวณกระดูกสันหลังที่ไม่มาก

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

นิยมใช้ palliative whole brain radiation โดยใช้ปริมาณรังสี 30 Gy / 10F / 2 wks. และอาจพิจารณา local tumor boost ด้วย stereotactic radiotherapy (SRT) หรือ stereotactic radiosurgery (SRS) ในกรณีที่มี brain metastasis ไม่เกิน 3 lesions⁽⁶³⁻⁶⁶⁾

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

5. Locoregional Recurrence

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่เพียงอย่างเดียว แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ mastectomy กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ BCT มาก่อน

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ mastectomy มาก่อน

- ถ้าทำผ่าตัดได้ ควรพิจารณาผ่าตัดก้อนมะเร็งออกแล้วตามด้วยการฉายรังสี ถ้าไม่เคยฉายรังสีมาก่อน
- ในกรณีที่เคยฉายรังสีมาก่อน หากพิจารณาแล้วว่าการฉายรังสีซ้ำนั้นปลอดภัยและเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย สามารถฉายรังสีซ้ำได้
- ถ้าทำผ่าตัดไม่ได้ให้ใช้รังสีรักษา⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾
- สำหรับ Systemic treatment ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ BCT มาก่อน

- ควรทำการผ่าตัดตามดุลยพินิจของศัลยแพทย์ ส่วนการฉายรังสีและ Systemic treatment ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

6. Ovarian Castration

สามารถใช้ในผู้ป่วย Premenopause ที่มีการแพร่กระจายของโรคและ Hormone Receptor Positive โดยฉายรังสีครอบคลุม true pelvis dose 14 - 20 Gy ใน 4-5 ครั้ง ขึ้นอยู่กับสภาพ และภาวะประจำเดือนของผู้ป่วย⁽⁷²⁾

เทคนิคการฉายรังสี^(73, 74)

1. Two-dimensional Radiation Therapy

Target volumes

1.1 Whole breast or chest wall

การฉายรังสีบริเวณ intact breast หรือ chest wall (รูปที่ 23)

โดยใช้ medial และ lateral tangential portals ครอบคลุม chest wall

หรือ whole breast และพยายามให้รังสีถูกเนื้อปอดและหัวใจให้น้อยที่สุด มีขอบเขตของ field

ดังนี้

Upper margin : ขอบล่างของ clavicular head

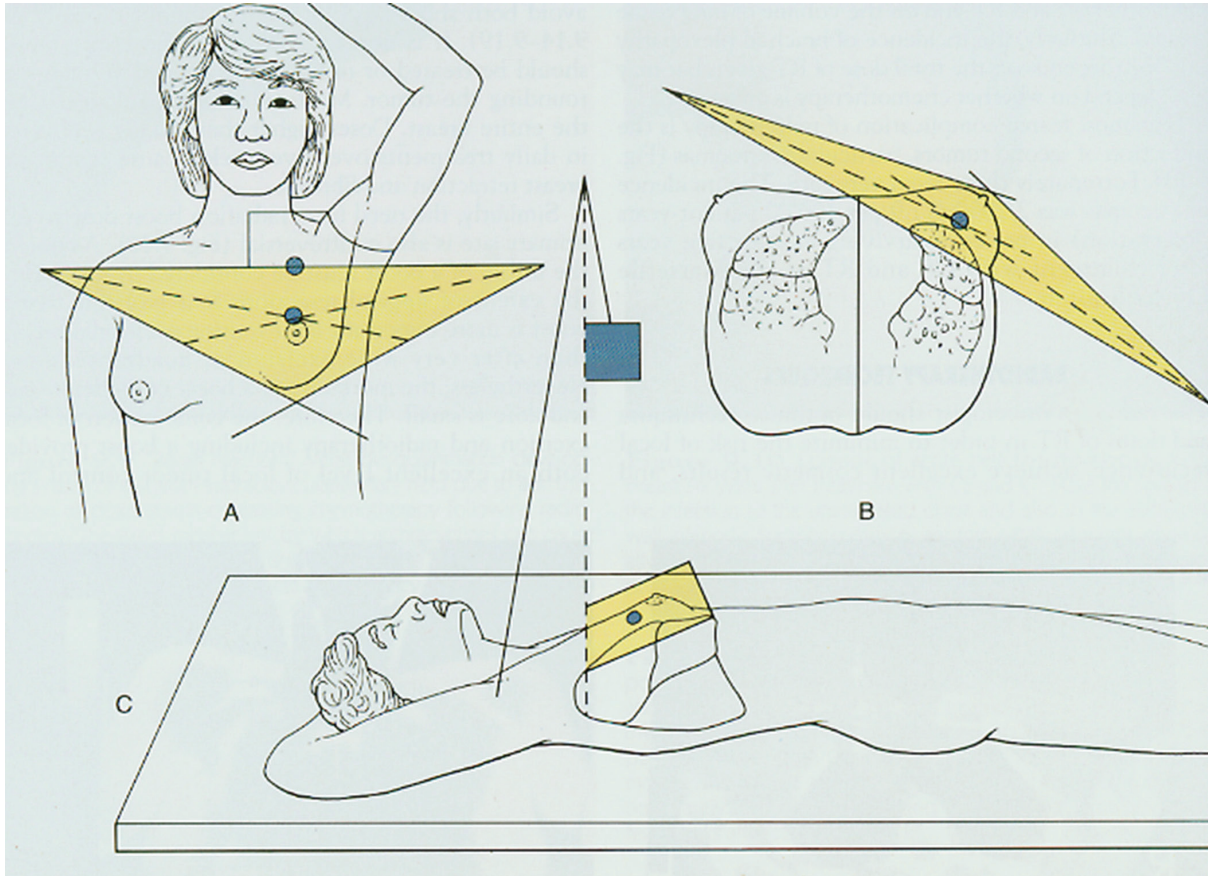
Medial margin : midline หรือข้าม midline ไปด้านตรงข้ามประมาณ 1 ซม.

Lateral margin : mid axillary line หรือประมาณ 2 ซม. จากขอบข้างของ breast tissue

Inferior margin : 1-2 ซม. ใต้ต่อ inframammary fold

ปริมาณรังสี 45-50 Gy / 25 F / 5 wks⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾ หรือ 42.5 Gy / 16 F⁽⁷⁵⁾ หรือ 41.6 Gy / 13 F (START A) หรือ 40 Gy / 15F (START B)

ถ้าเป็น BCT พิจารณา boost tumor bed 10-20 Gy / 5-10 F



รูปที่ 23 ภาพแสดงเทคนิคการฉายรังสีที่เต้านมหรือหน้าอก และ Supraclavicular area

1.2 Regional lymph nodes

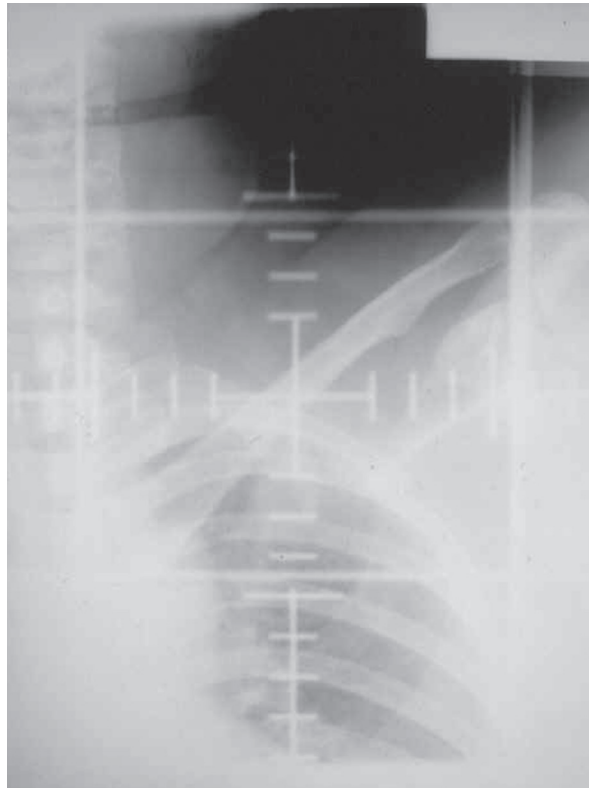
1.2.1 Supraclavicular/infraclavicular lymph nodes with or without axillary lymph nodes (รูปที่ 24) เป็นการฉายรังสีเพื่อควบคุมโรคบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่อยู่เหนือและใต้ ต่อกระดูกไหปลาร้า และบางส่วนของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้หรือคลุ่มต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ทั้งหมด

- Inferior border: 1st หรือ 2nd intercostal space ขนานกับ upper margin ของ chest wall field
- Medial border: 1 ซม. จาก midline ขนานขึ้นไปตามขอบในของ sternocleidomastoid muscle ถึงระดับ thyrocricoid groove

- Superior border: ระดับของ thyroid groove
- Lateral border: vertical line ที่ระดับ lateral edge ของ coracoid process ในกรณีที่ต้องการครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองบริเวณ axillary LN level I,II จะเปิดคลุม axillary fold
- ปริมาณรังสีที่ใช้ 45-50 Gy / 25 F / 5 wks หรือ 42.5 Gy / 16 F

สำหรับ axillary recurrence พบได้ประมาณ 0.5-3% เท่านั้น หลังจากการทำ axillary dissection of level I และ II หรือพบ axillary recurrence เพียง 1% ในผู้ป่วยที่มี axillary positive 1-3 nodes ที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกมา ≥ 10 nodes และพบว่า มี axillary recurrence ได้ 6% ในผู้ป่วยที่มี axillary positive 1-3 nodes ที่ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกมา ≤ 4 nodes⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾ ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องฉายรังสีบริเวณรักแร้ ยกเว้นแต่ไม่สามารถผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกได้หมด ในกรณีที่มี clinical matted axillary nodes, extracapsular invasion อาจพิจารณาฉายรังสีที่ axilla ด้วย

พิจารณาใช้การฉายรังสีสามมิติ ถ้าการฉายรังสีสองมิติทำให้ปอดและหัวใจได้รับปริมาณรังสีสูง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา⁽⁸⁰⁾



รูปที่ 24 ภาพเอกซเรย์ขอบเขตของการฉาย Supraclavicular area

1.2.2 Internal mammary lymph nodes

Medial border : midline หรือ 1 ซม. ข้าม midline ไปด้านตรงข้าม

Lateral border : 5-6 ซม. Lateral ต่อ midline

Inferior border : ระดับ xiphoid หรือ 3 upper intercostal spaces

Superior border : ขนานกับ inferior border ของ supraclavicular field

ปริมาณรังสีที่ใช้ 45-50 Gy / 25F / 5 wks คิดที่ความลึก 3-4 ซม. จากผิวหนัง

2. Three-dimensional treatment technique and advanced techniques such as

Electronic compensator, Intensity modulated radiation therapy or volumetric arc radiation therapy

Target volume (RTOG contouring atlas)

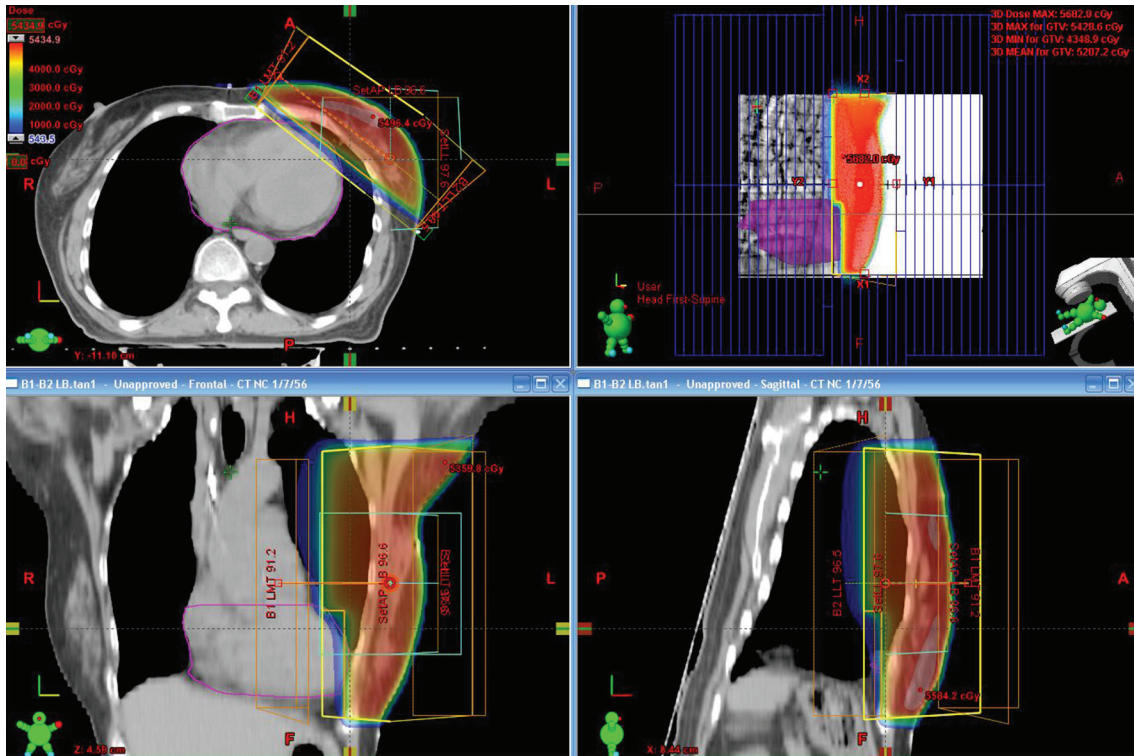
2.1 Breast or chest wall

Breast and Chestwall Contour: Anatomical Boundaries						
	<i>Cranial</i>	<i>Caudal</i>	<i>Anterior</i>	<i>Posterior</i>	<i>Lateral</i>	<i>Medial</i>
Breast ¹	Clinical Reference + Second rib insertion ^a	Clinical reference + loss of CT apparent breast	Skin	Excludes pectoralis muscles, chestwall muscles, ribs	Clinical Reference + mid axillary line typically, excludes latissimus (Lat.) dorsi m. ^b	Sternal-rib junction ^c
Breast + Chestwall ²	Same	Same	Same	Includes pectoralis muscles, chestwall muscles, ribs	Same	Same
Chestwall ³	Caudal border of the clavicle head	Clinical reference + loss of CT apparent contralateral breast	Skin	Rib-pleural interface. (Includes pectoralis muscles, chestwall muscles, ribs)	Clinical Reference/ mid axillary line typically, excludes latissimus dorsi m. ^a	Sternal-rib junction ^b

2.2 Regional lymph nodes

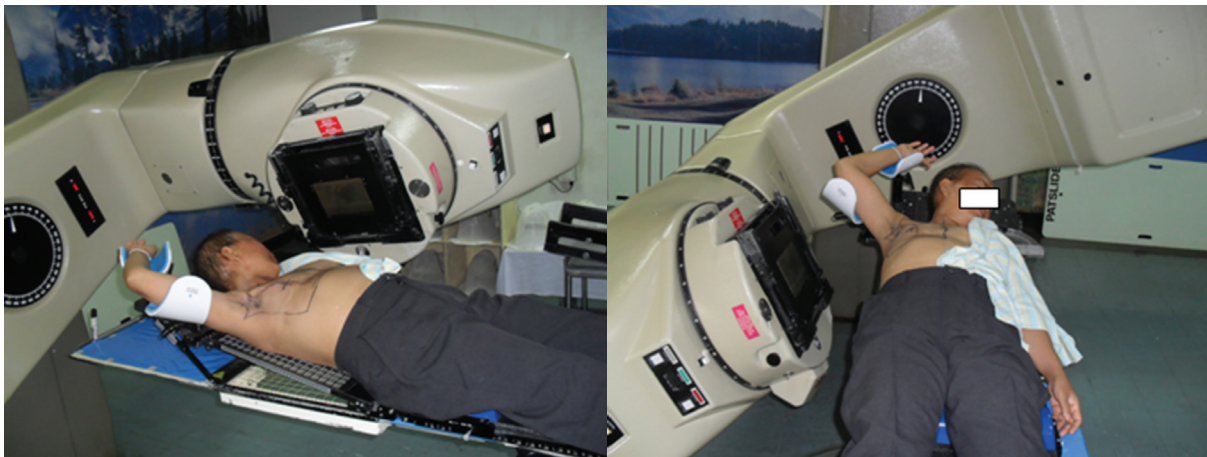
Regional Nodal Contours: Anatomical Boundaries						
	<i>Cranial</i>	<i>Caudal</i>	<i>Anterior</i>	<i>Posterior</i>	<i>Lateral</i>	<i>Medial</i>
Supra-clavicular	Caudal to the cricoid cartilage	Junction of brachioceph-axillary vns./ caudal edge clavicle head ^a	Sternocleido mastoid (SCM) muscle (m.)	Anterior aspect of the scalene m.	Cranial: lateral edge of SCM m. Caudal: junction 1 st rib-clavicle	Excludes thyroid and trachea
Axilla-Level I	Axillary vessels cross lateral edge of Pec. Minor m.	Pectoralis (Pec.) major muscle insert into ribs ^b	Plane defined by: anterior surface of Pec. Maj. m and Lat. Dorsi m	Anterior surface of subscapularis m.	Medial border of lat. dorsi m.	Lateral border of Pec. Minor m.
Axilla-level II	Axillary vessels cross medial edge of Pec. Minor m.	Axillary vessels cross lateral edge of Pec. Minor m. ^c	Anterior surface Pec. Minor m.	Ribs and intercostal muscles	Lateral border of Pec. Minor m.	Medial border of Pec. Minor m.
Axilla-level III	Pec. Minor m. insert on cricoid	Axillary vessels cross medial edge of Pec. Minor m. ^d	Posterior surface Pec. Major m.	Ribs and intercostal muscles	Medial border of Pec. Minor m.	Thoracic inlet
Internal mammary	Superior aspect of the medial 1 st rib.	Cranial aspect of the 4 th rib	- e.	- e.	- e.	- e.

การฉายรังสีด้วย advanced techniques เช่น 3-Dimensional RT หรือ IMRT ในผู้ป่วยบางรายจะช่วยปรับการกระจายปริมาณรังสีใน target volume ในขณะที่ช่วยลดปริมาณรังสีที่ normal tissue ได้รับ



A.

B.



รูปที่ 25 การจัดทำผู้ป่วยขณะฉายรังสีที่เต้านม

Sequencing of Systemic Therapy and Radiotherapy

กรณีที่ต้องให้การรักษาสตรีทั้งยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาหลังผ่าตัด ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาที่รายงานว่าสามารถให้รังสีรักษาหลังจากให้ยาเคมีบำบัดจนครบแล้ว คือประมาณ 6 เดือนหลังผ่าตัด โดยไม่พบมีความแตกต่างในอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่แต่อย่างใด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้รังสีรักษาหลังผ่าตัดทันที (ส่วนใหญ่เริ่มภายใน 4-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด) แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องเป็น **negative resected margins**⁽⁸⁴⁻⁸⁵⁾

ในกรณีที่ **positive resected margins** ขั้นตอนการรักษาสตรีให้อยู่ในดุลยพินิจของทีมแพทย์ผู้รักษา

ถ้าการรักษาสตรีเป็นฮอร์โมนบำบัดสามารถเริ่มการฉายรังสีไปพร้อมกับฮอร์โมนบำบัดได้ทันที⁽⁸⁵⁻⁸⁶⁾

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

คำสำคัญ

1. มะเร็งเต้านมระยะแรก (early stage breast cancer)

ผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่เฉพาะที่เต้านมและ/หรือต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ยังไม่มีการแพร่กระจาย
ลุกลามมายังผิวหนัง หรือต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณอื่น หรือที่อวัยวะที่ห่างไกลออกไป

2. การรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยวิธีทางยา (systemic adjuvant therapy)

เป็นการรักษาด้วยเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมนหรือยา Targeted therapy โดยให้หลังจากผู้ป่วยได้
รับการรักษาเฉพาะที่คือการผ่าตัดมะเร็งออกไปทั้งหมดแล้ว และผู้ป่วยต้องไม่มีรอยโรคที่เหลืออยู่หลังผ่าตัด

จุดประสงค์ของการรักษา

เพื่อเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตโดยปลอดโรค (Disease free survival) และเพิ่มระยะเวลาการ
รอดชีวิต (overall survival)

ชนิดของการรักษาใน adjuvant systemic therapy

1. Adjuvant hormonal therapy เป็นการรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมน มีประโยชน์และมีข้อบ่งชี้
สำหรับมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนเท่านั้น (hormone responsive breast cancer)

2. Adjuvant anti-HER2 therapy เป็นการรักษาโดยใช้ยาต้านยีนก่อมะเร็งที่สำคัญคือ HER2
ยีน การรักษาโดยวิธีนี้มีข้อบ่งชี้เฉพาะมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกผิดปกติของยีน HER2 เท่านั้น (HER2
positive breast cancer)

3. Adjuvant chemotherapy เป็นการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัด พิจารณาให้สำหรับผู้ป่วยที่มีความ
เสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับพิจารณาความเสี่ยงในผู้ป่วยในแต่ละราย

ปัจจัยที่แพทย์ต้องประเมินและทราบก่อนการตัดสินใจให้การรักษา adjuvant systemic therapy

1. Host factors ได้แก่ อายุ, สถานะประจำเดือน (menopausal status), co-morbid diseases
และ performance status

2. Tumor factors ได้แก่ tumor size, tumor grading, lymphovascular invasion, surgical margins, lymph node status และการย้อมพิเศษที่สำคัญของมะเร็งเต้านมที่ควรต้องทราบก่อนการรักษาคือ HR (hormone receptor status ซึ่งได้แก่ ER, PR status) , HER2 และ Ki-67

Adjuvant Systemic Therapy in Early Breast Cancer Algorithm⁽⁸⁷⁾

- ขั้นตอนแรก** - จำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มโดยใช้ปัจจัยทำนายผลการรักษา (predictive markers) คือ HR (hormone receptor status) และ HER2 status
- จากขั้นตอนนี้สามารถแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 4 กลุ่ม คือ HR-positive /HER2-negative, HR-positive/HER2 positive, HR-negative/HER2-positive และ triple negative disease
- ขั้นตอนที่สอง** - พิจารณาแนวทางการรักษาหลักตามตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 แสดงการจำแนกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก คำจำกัดความสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

กลุ่มผู้ป่วย	คำจำกัดความ (definitions)
Triple negative breast cancer	ER and PgR and HER2 negative
HR-negative and HER2-positive	ER and PgR-negative, HER2-positive ^B
HR-positive and HER2-positive	ER and/or PgR-positive > 1% ^A , HER2-positive ^B
HR-positive and HER2-negative	ER and/or PgR-positive > 1% ^A , HER2-negative
- luminal A-like	- high ER/PgR, low Ki-67 ^C , N0-3, T1/2
- Intermediate	- low ER/PgR, high Ki-67 ^C , extensive nodal involvement,
- luminal B-like	grade 3, extensive lymphovascular invasion, T3 ขึ้นไป

^AEndocrine responsive breast cancer ในปัจจุบันหมายถึง ER และ/หรือ PgR positive มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 แต่อย่างไรก็ตาม การที่มี ER/PR ต่ำ (ร้อยละ 1-9) อาจมีการตอบสนองต่อยาต้านฮอร์โมนไม่ดีมาก

^BStandard definition of HER2 positive ตาม ASCO CAP guideline คือ IHC 3+ (> 20% of tumor cells with intense and complete membrane staining) หรือ FISH positive > /= 2 หรือ ISH > /= 6

^Cการแปลผล Ki-67 ถ้า ER/PR strongly positive พิจารณาใช้ยาเคมีบำบัดถ้า Ki-67 > /= 20%, ในรายที่มี low ER/PR พิจารณาให้ hormonal therapy เพียงอย่างเดียวถ้า Ki-67 < 14%

- เนื่องจากโดยมากแล้วผู้ป่วยแต่ละรายอาจต้องการวิธีการรักษามากกว่าหนึ่งวิธี ดังแนวทางในการพิจารณาการรักษาย่อยตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

วิธีการรักษาหลัก	กลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษา	คำอธิบายเพิ่มเติม
การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน (endocrine therapy)	มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่เนื้องอกติดตัวรับทางฮอร์โมนไม่ว่าจะติดในปริมาณเท่าใดก็ตาม	
การรักษาด้วยยาต้าน HER2 (Anti-HER2 therapy)	มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนก่อมะเร็ง HER2 โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง ^C	ยาต้าน HER2 มีความจำเป็นต้องให้ร่วมกับเคมีบำบัด ^D
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Chemotherapy)	มีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้ 1. ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ไม่ติดตัวรับใดๆ ในผิวเซลล์ (Triple negative breast cancer) 2. ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีน HER2 โดยให้ร่วมกับยาต้าน HER2 3. สำหรับผู้ป่วยบางรายที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง (luminal B-like) ^E	สำหรับผู้ป่วยที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนนั้น เคมีบำบัดไม่มีความจำเป็นสำหรับทุกราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำน้อยหรือปานกลาง

^C ไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนสำหรับการใช้ยาต้าน HER2 ในผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและมีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร

^D ไม่มีข้อมูลสำหรับการใช้เพียงยาต้าน HER2 คู่กับเฉพาะยาต้านฮอร์โมนในการรักษาเสริมหลังผ่าตัด

^E Luminal B-like ได้แก่ -low ER/PgR, high Ki-67C, extensive nodal involvement (≥ 4 node), grade 3, extensive lymphovascular invasion, T3 ขึ้นไป

สรุปคำแนะนำในการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในมะเร็งเต้านมระยะแรก

1. ผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมใด ๆ หลังผ่าตัด

ข้อบ่งชี้ ผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนเนื้องอก ≤ 5 มิลลิเมตร ไม่ว่าจะมียับยั้งการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีอื่นใดหรือไม่

ระดับคำแนะนำ 2A

2. การรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมน (Adjuvant Endocrine Therapy) (รายละเอียดใน

appendix 2)

ข้อบ่งชี้ แนะนำให้ใช้สำหรับทุกรายที่เนื้องอกติดตัวรับฮอร์โมน (hormone responsive breast cancer) ซึ่งอาจสามารถยกเว้นได้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงน้อยมากในการกลับเป็นซ้ำ เช่นผู้ป่วย T1a

ระดับคำแนะนำ 1

วิธีการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน

ขึ้นกับภาวะประจำเดือนของผู้ป่วยโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น premenopausal และ postmenopausal women ตามคำจำกัดความของ postmenopausal women (รายละเอียดใน appendix1 หน้าที่ 65)

การพิจารณาความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมน

ใช้คำแนะนำตามตารางที่ 3

สรุปคำแนะนำในการเลือกการรักษาเสริมทางฮอร์โมนหลังผ่าตัด

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

คำแนะนำในการให้การรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนในผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือน (pre and peri-menopausal women)

- ยาต้านฮอร์โมนที่แนะนำเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยทุกความเสี่ยงคือ tamoxifen

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ tamoxifen หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ tamoxifen

ได้อาจใช้วิธีการทำ OFS (Ovarian function suppression) ทดแทน

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง โดยเฉพาะมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจำนวนมากว่า 4 ต่อมน แพทย์อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย OFS ร่วมกับ AI สำหรับระยะเวลาของการทำ OFS โดยทั่วไปใช้ประมาณ 5 ปี

ระดับคำแนะนำ 2B

- ไม่แนะนำการใช้ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors (AIs) เพียงชนิดเดียวในผู้ป่วย premenopausal ไม่ว่าจะอยู่ในสถานการณ์ใดก็ตาม

ระดับคำแนะนำ 1

- ขนาดของยา tamoxifen คือ 20 mg ต่อวัน และระยะเวลามาตรฐานของการรักษาเสริมคือ 5 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

หมายเหตุ : สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง โดยเฉพาะมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง สามารถรักษาด้วย tamoxifen 10 ปี

สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ premenopausal ที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ postmenopausal หลังจากรับ tamoxifen ครบ 5 ปี

แนะนำการใช้ยา AIs ต่ออีก 5 ปี (extended adjuvant treatment)

ระดับคำแนะนำ 1

2. ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (Postmenopausal women)

มียาด้านฮอร์โมนสองชนิดที่มีประสิทธิภาพในการลดการกลับเป็นซ้ำคือ tamoxifen และยาในกลุ่ม AIs และมีวิธีการให้ยาด้านฮอร์โมนดังต่อไปนี้

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

คำแนะนำในการให้การรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือน (Postmenopausal women)

- สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำน้อยหรือเป็นผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ยาในกลุ่ม AIs แนะนำให้ใช้ยา tamoxifen เพียงตัวเดียวในขนาดและระยะเวลามาตรฐานเช่นเดียวกับผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปานกลาง กลุ่มนี้ควรมียา AIs มาร่วมเป็นยาตัวหนึ่งในการรักษาเสริม

ระดับคำแนะนำ 1

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

ระดับคำแนะนำ 2A

- สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง สามารถเลือกวิธีใดวิธีหนึ่งต่อไปนี้
 - แนะนำการใช้ยาสองชนิดร่วมกันในแบบ sequential

ระดับคำแนะนำ 2A

- แนะนำการใช้ยากลับ AIs ตั้งแต่เริ่มต้นและให้จนครบ 5 ปี

ระดับคำแนะนำ 2B

- สำหรับผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ postmenopausal หลังจากรับ tamoxifen ครบ 5 ปี

- แนะนำการใช้ยา AIs ต่ออีก 5 ปี (extended adjuvant treatment)

ระดับคำแนะนำ 1

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

ระดับคำแนะนำ 1

ระยะเวลาการใช้ยา AIs ในรูปแบบ sequential ไม่ควรใช้เกิน 2 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

ระยะเวลาการใช้ยา AIs ในรูปแบบ extended ควรใช้ 3-5 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

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

- ข้อบ่งชี้มาตรฐานสำหรับการให้ยาเคมีบำบัดเสริม มีดังต่อไปนี้
 - สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่ติดตัวรับทางฮอร์โมนและไม่ติดตัวรับ HER2 (triple negative) ที่มีขนาดของก้อนเนื้องอกมากกว่า 0.5 เซนติเมตร ขึ้นไป

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับ HER2 (HER2 positive) ที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมน (HR positive) ที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ โดยพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงในตารางที่ 3 ในหัวข้อที่เป็นข้อบ่งชี้ในการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาด้านฮอร์โมน

ระดับคำแนะนำ 1

- สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมน (HR positive) บางรายที่มีความเสี่ยงปานกลางในการกลับเป็นซ้ำ โดยพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงในตารางที่ 3

ระดับคำแนะนำ 1

- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนที่มีความเสี่ยงน้อยในการกลับเป็นซ้ำ โดยพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงในตารางที่ 3

ระดับคำแนะนำ 1

• สูตรยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมหลังผ่าตัด

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

ระดับคำแนะนำ 1

- แนะนำให้ใช้สูตร taxane-based chemotherapy ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูงเท่านั้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองร่วมกับเนื้องอกไม่ติดตัวรับทางฮอร์โมน หรือมีการแสดงออกของยีน HER2

ระดับคำแนะนำ 1

- แนะนำให้ใช้สูตร non-anthracycline, taxane-based ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปานกลางถึงสูง และมีข้อห้ามในการใช้ยาในกลุ่ม anthracyclines

ระดับคำแนะนำ 1

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

ระดับคำแนะนำ 1

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

ระดับคำแนะนำ 1

- Sequence ระหว่างการรักษาด้วย chemotherapy กับการรักษาเสริมชนิดอื่นแนะนำให้รักษาด้วย adjuvant chemotherapy ก่อนจนครบตามจำนวนรอบการรักษาที่กำหนดแล้วจึงตามด้วย adjuvant endocrine therapy

ระดับคำแนะนำ 1

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

- การวินิจฉัยภาวะ HER-2 เป็นผลบวก

- ให้ถือว่า HER-2 เป็นผลบวก เมื่อการย้อม IHC เป็น 3+ ขึ้นไป และ/หรือ การตรวจ FISH ratio ≥ 2.0 หรือ ISH ≥ 6.0 signals/cell

ระดับคำแนะนำ 1

- ในกรณีที่ IHC 2+ แนะนำให้ตรวจด้วย FISH เพื่อยืนยัน และถือว่าเป็นผลบวกเมื่อ FISH ratio ≥ 2.0 หรือ ISH ≥ 6.0 signals/cell

ระดับคำแนะนำ 1

- การใช้ Trastuzumab ในการรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านมระยะแรก ที่มี HER-2 เป็นผลบวก

- แนะนำให้ใช้ Trastuzumab ร่วมกับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดเท่านั้น

ระดับคำแนะนำ 1

- แนะนำให้ใช้ Trastuzumab ในกรณีที่มะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (Node positive early breast cancer) และในกรณีที่มะเร็งไม่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ และมีขนาดก้อน > 1 ซม.

ระดับคำแนะนำ 1

- วิธีการให้ยา trastuzumab สามารถเริ่ม trastuzumabระหว่างเคมีบำบัดโดยให้พร้อมกับ taxanes แต่ไม่ควรให้พร้อม anthracycline (concurrent approach) หรือให้ตามหลังจากให้เคมีบำบัดเสร็จสิ้นแล้วก็ได้ (sequential approach)

ระดับคำแนะนำ 1

- แนะนำให้ใช้ trastuzumabในการรักษาเสริมเป็นระยะเวลา 1 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

- สูตรเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ในกรณีที่พิจารณาให้ adjuvant trastuzumabร่วมด้วย

- Anthracycline- based regimens ตามด้วย trastuzumab 1 ปี

- AC จำนวน 4 รอบตามด้วย paclitaxel weekly จำนวน 12 รอบ หรือ paclitaxel แบบให้ทุก 3 สัปดาห์จำนวน 4 หรือ docetaxel แบบให้ทุก 3 สัปดาห์จำนวน 4 รอบ โดยเริ่มให้ trastuzumab ช่วงที่ให้ taxanes และต่อกับ trastuzumab เพียงตัวเดียวจนครบ 1 ปี

- Docetaxel ร่วมกับ carboplatin ทุก 3 สัปดาห์จำนวน 6 รอบการรักษา โดยให้ trastuzumab ตั้งแต่แรกและต่อกับ trastuzumab จนครบ 1 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

• คำแนะนำในการคัดเลือกผู้ป่วยก่อนรับยา trastuzumab และการเฝ้าระวังผลข้างเคียงเรื่องการทำงานของหัวใจ

- ผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มยา trastuzumab ต้องได้รับการประเมินการทำงานของหัวใจโดยวิธี echocardiogram หรือ MUGA scan และต้องมีการบีบตัวของหัวใจ (EF, ejection fraction) มากกว่าร้อยละ 50 ก่อนเริ่มยา

ระดับคำแนะนำ 1

- ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินปัญหาด้านหัวใจและสงบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเมื่อพบผู้ป่วยที่มีปัญหาเช่นผู้ป่วยที่มีปัญหาจังหวะการเต้นของหัวใจมีปัญหาเรื่องลิ้นหัวใจหรือมีประวัติหลอดเลือดหัวใจก่อนการให้ยา trastuzumab

ระดับคำแนะนำ 2A

- ในระหว่างการรักษาควรมีการตรวจการทำงานของหัวใจด้วย echocardiogram, MUGA scan ทุก 3-6 เดือน

ระดับคำแนะนำ 2A

Appendix 1 คำจำกัดความของผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal women)

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

Appendix 2 รายละเอียดของ adjuvant endocrine therapy in early breast cancer

1. Tamoxifen

เป็นยาต้านฮอร์โมนที่มีประสิทธิภาพและสามารถลดการกลับเป็นซ้ำได้ใน HR positive tumors ไม่ว่าจะ เป็น premenopausal women หรือ postmenopausal women ข้อมูลล่าสุดจาก metaanalysis โดย EBCCTG 2005⁽⁸⁸⁾ พบว่าการใช้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปีสามารถลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 41 และลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตได้ร้อยละ 34 ไม่ว่าจะอายุมากกว่าหรือน้อยกว่า 50 ปี โดย tamoxifen ลดการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 11.8 และลดอัตราการตายได้ร้อยละ 9.2 นอกจากนั้นยังมี carry over effect คือผลในการลดการกลับเป็นซ้ำยังคงอยู่และเพิ่มขึ้นหลังจากหยุดยาไปแล้ว ดังนั้น tamoxifen 5 ปี จึงถือว่าเป็นการรักษามาตรฐานที่สามารถพิจารณาให้ได้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ นอกจากลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ และเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมแล้ว tamoxifen ยังลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมอีกข้าง (contralateral breast cancer) ได้อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย⁽⁸⁹⁾

สำหรับผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ tamoxifen 5 ปี คือ เพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิด thromboembolic events และเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งมดลูก ทำให้ผู้ป่วยบางรายอาจไม่เหมาะสมที่จะใช้ยาตัวนี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหรือมีประวัติเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งมดลูกเป็นต้น

ล่าสุดจากข้อมูล ATLAS study พบว่าการใช้ tamoxifen ต่ออีก 5 ปี รวมเป็น 10 ปี เทียบกับ tamoxifen 5 ปี ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกลุ่มที่มี estrogen receptor เป็นบวก และผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือน พบว่าสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ ($p=0.002$) อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ($p=0.01$) และอัตราการเสียชีวิตโดยรวม ($p=0.01$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอุบัติการณ์การที่ลดลงดังกล่าวจะพบมากในช่วงหลังจาก 10 ปี ภายหลังจากที่ได้รับ tamoxifen มากกว่าช่วง 5-9 ปี ค่า recurrence rate ratio (RR) เท่ากับ 0.90 ในช่วงปีที่ 5-9 และ RR เท่ากับ 0.75 ในช่วงหลังจากปีที่ 9 ต่อมาสำหรับผลข้างเคียงที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือนจากการได้ tamoxifen 10 ปี ได้แก่ pulmonary embolism และ มะเร็งมดลูก ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดมากกว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁹⁰⁾

2. OFS (Ovarian Function Suppression)

ข้อมูลจาก EBCTCG พบว่าการทำ OFS ไม่ว่าจะ เป็น surgery, radiotherapy หรือใช้ยา กลุ่ม LHRH inhibitors ในผู้ป่วยที่เป็น hormonal responsive breast cancer สามารถลดการกลับเป็นซ้ำ และการเสียชีวิตที่ 15 ปีได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทำ โดยลดการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 4.2 และลดการเสียชีวิตได้ร้อยละ 2.7 แต่จากการศึกษา SOFT ในผู้ป่วยที่เป็น hormonal positive breast cancer และผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือน เมื่อติดตามผลการศึกษามาจนถึง 67 เดือนพบว่า OFS ด้วยการผ่าตัด การฉายแสงหรือการใช้ยา GnRH agonist ร่วมกับ tamoxifen หรือ AIs เทียบกับ tamoxifen อย่างเดียวเป็นระยะเวลา 5 ปี ถึงแม้ว่าจะไม่สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมและอัตราการ

เสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกทั้งหมด แต่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด และผู้ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมและอัตราการเสียชีวิตที่ลดลง ในกลุ่มที่ได้ยา OFS ร่วมกับ AIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (SOFT study+combine study) สำหรับผลข้างเคียง พบว่า OFS ร่วมกับ tamoxifen หรือ AIs มีรายงานอาการของ Hot flushes, sweating, decreased libido, vaginal dryness, insomnia, depression, musculoskeletal symptoms, hypertension, and glucose intolerance (diabetes) ที่มากกว่าการใช้ยา tamoxifen อย่างเดียว⁽⁹¹⁾

3. GnRH analog ร่วมกับ tamoxifen

ข้อมูลจากการศึกษาระยะที่ 3 (SOFT) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกลุ่มที่มี estrogen receptor เป็นบวก เมื่อติดตามผลการรักษาจนถึง 67 เดือนแสดงให้เห็นว่าการเพิ่ม GnRH analog เข้าไปกับ tamoxifen จะให้ประสิทธิภาพดีกว่าในเรื่องของ 5 years disease-free survival เทียบกับการใช้ tamoxifen เพียงอย่างเดียว ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง แต่ไม่เห็นความแตกต่างกันระหว่างการรักษาทั้งสองวิธีในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดโดยระยะเวลาการรักษา ทั้งหมด คือ 5 ปี

4. GnRH analog ร่วมกับ AIs⁽⁹²⁾

ไม่แนะนำให้ใช้สำหรับผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนเนื่องจากการศึกษา ABCSG-12 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ GnRH analog ร่วมกับ AIs ไม่ได้ให้ผลที่ดีกว่าการใช้เพียง GnRH analog กับ tamoxifen แต่ล่าสุดข้อมูลจากการศึกษาพร้อมสองการศึกษา SOFT และ TEXT ในผู้ป่วยที่เป็น hormonal positive breast cancer และผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือน เมื่อติดตามผลการรักษาจนถึง 68 เดือนแสดงให้เห็นว่าการเพิ่ม GnRH analog เข้าไปกับ AIs จะให้ประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาด้วย GnRH analog ร่วมกับ tamoxifen สามารถเพิ่ม 5-years DFS 91.1% เทียบกับ 87.3% ตามลำดับ (HR 0.72, p<0.001) แต่ไม่พบความแตกต่างกันในเรื่อง OS ระหว่างสองกลุ่ม⁽⁹²⁾ การศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบ tamoxifen อย่างเดียว⁽⁹³⁾

5. AIs

มีข้อบ่งชี้เฉพาะผู้ป่วย postmenopausal women เท่านั้น มี 3 วิธีในการใช้ adjuvant AIs ดังต่อไปนี้

- AIs 5 ปี (ทดแทน tamoxifen) มีการศึกษา 2 การศึกษาคือ ATAC study⁽⁹⁴⁾ เปรียบเทียบการใช้ anastrozole 5 ปีกับกลุ่มที่ใช้ tamoxifen 5 ปี เมื่อติดตามผลการรักษาจนถึงที่ 100 เดือน พบว่ากลุ่มที่ใช้ anastrozole 5 ปี มี DFS ดีกว่ากลุ่มที่ใช้ tamoxifen 5 ปี ร้อยละ 4.8 และมี HR = 0.76 ซึ่งดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และนอกจากนั้นกลุ่มที่ได้ anastrozole 5 ปี ยังลดอัตราการเกิด contralateral breast

cancer ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยมี HR = 0.68 แต่ไม่มีความแตกต่างในแง่ของ overall survival การศึกษาที่สองคือ BIG 1-98⁽⁹⁵⁾ ในการศึกษาที่มีกลุ่มที่ใช้ tamoxifen 5 ปีเป็นกลุ่มควบคุมและมีกลุ่มที่ใช้ letrozole 5 ปี พบว่าเมื่อติดตามการศึกษาที่ 76 เดือน กลุ่มที่ได้รับ letrozole 5 ปีมี DFS ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกัน โดยมี HR = 0.88 แต่ไม่มีความแตกต่างในแง่ของ overall survival เช่นเดียวกัน ข้อมูลล่าสุดเมื่อติดตามนาน 8.7 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับ letrozole 5 ปี มี DFS และ overall survival ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี HR = 0.82 และ HR = 0.79 ตามลำดับ⁽⁹⁶⁾

- Sequential treatment วิธีนี้คือให้ยาตัวใดตัวหนึ่งก่อนในช่วง 2-3 ปีแรกแล้วสลับมาเป็นยาอีกชนิดหนึ่งจนครบ 5 ปี มีสองวิธีย่อยคือ

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

การศึกษาสำคัญที่เปรียบเทียบการใช้ลักษณะนี้เทียบกับการใช้ AIs ตลอด 5 ปีที่เริ่มสุ่มผู้ป่วยตั้งแต่ตอนเริ่มต้นคือ BIG 1-98 study โดยการวิเคราะห์ข้อมูลของ STA (sequential treatment analysis) ที่มีการติดตามผู้ป่วย 71 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับการใช้ letrozole 5 ปี โดยมี HR for DFS, OS and TTDR ที่ 1.05, 1.13 และ 1.22 อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์จำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีหรือไม่มีภาวะกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง พบว่าถ้าเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง อัตราการกลับเป็นซ้ำไม่มีความแตกต่างกันมากนัก แต่ถ้าเป็นกลุ่มที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 2 ปีแรก 4.7% เทียบกับ 7.9% และที่ 5 ปีอยู่ที่ 12.4% และ 14.7% ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen ก่อนเทียบกับการได้รับ letrozole ทั้ง 5 ปี ข้อมูลล่าสุดเมื่อติดตามนาน 8.0 ปี พบว่า DFS และ OS ในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ letrozole 5 ปี, กลุ่มที่ได้ letrozole ก่อนและกลุ่มที่ได้ tamoxifen ก่อนไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (78.6% vs 77.8% vs 77.3% สำหรับ DFS และ 87.5% vs 87.7% vs 85.9% สำหรับ OS) อย่างไรก็ตามมีอีกหนึ่งการศึกษาที่เปรียบเทียบในลักษณะนี้คือ TEAM study⁽⁹⁷⁾ ซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับ exemestane ซึ่งเป็น steroidal AI ตลอด 5 ปีกับอีกกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen ก่อน ผลการศึกษาที่ 5 ปีพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ DFS โดยมี HR = 0.97 และ overall survival โดยมี HR = 1.0

- AIs ก่อน 2-3 ปี จากนั้นกลับมาเป็น tamoxifen จนครบ 5 ปี

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

- Extended AIs คือให้ยา tamoxifen 5 ปี และถ้าผู้ป่วยยังไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำและอยู่ในวัยหมดประจำเดือนก็ให้ยา AIs ต่ออีก 5 ปี รวมระยะเวลาการให้ยาทั้งหมด 10 ปี

การศึกษาสำคัญคือ MA 17⁽⁹⁸⁾ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen 5 ปีซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มควบคุมกับกลุ่มศึกษาคือได้รับยา tamoxifen 5 ปีแล้วตามด้วย letrozole อีก 5 ปี ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ letrozole ต่อมี DFS ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ HR = 0.58 และในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมี OS ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกันโดยมี HR = 0.61

Appendix 3 รายละเอียดของ adjuvant chemotherapy

Adjuvant chemotherapy สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับการไม่ทำตามข้อมูลของ EBCTCG⁽⁹⁹⁾ โดยมีประโยชน์มากในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปีเทียบกับกลุ่มที่อายุ 50-69 ปี และมีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยสูงอายุ โดยในกลุ่มอายุน้อยกว่า 50 ปีการให้เคมีบำบัดที่เป็น polychemotherapy สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและลดการเสียชีวิตได้ร้อยละ 12.3 และ 10 ที่ 15 ปี ในขณะที่ลดการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตได้ร้อยละ 4.1 และ 3 ในผู้ป่วยอายุ 50-69 ปี แต่ประโยชน์นี้จะได้มากขึ้นในกรณีที่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ติดหรือติดตัวรับทางฮอร์โมนน้อย (ER poor disease) ซึ่งการใช้เคมีบำบัดลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตได้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 9.6 และ 4.9 ตามลำดับ ในผู้ป่วยอายุ 50-69 ปี

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

ยา CMF x 6 รอบนั้นมีข้อมูลชัดเจนว่าลดการกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่าการไม่ให้เคมีหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁹⁶⁾ ส่วนสูตรยาเคมีบำบัดที่มี anthracyclines เป็นส่วนประกอบ ถ้าใช้ doxorubicin คือการใช้สูตร CEF x 6 รอบนั้นดีกว่า CMF x 6 รอบ⁽¹⁰⁰⁾ สำหรับสูตรยาที่นิยมใช้เนื่องจากมี anthracyclines เป็นส่วนประกอบและให้ง่ายกว่า CEF นั้นคือ FAC แต่อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบโดยตรงว่าประสิทธิภาพเท่ากันหรือไม่

ข้อมูลของยากลับใหม่ที่มี taxanes เป็นส่วนประกอบ ส่วนใหญ่ของการศึกษาทำในผู้ป่วยที่มีระยะของโรคลุกลามคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง นอกจากนั้นข้อมูลของการใช้ paclitaxel เป็นส่วนหนึ่งในการรักษาพบว่าเมื่อมีการรวบรวมข้อมูลจาก 2 การศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เนื้องอกติดตัวรับทางฮอร์โมน (ER positive) และไม่ติดตัวรับ HER 2 (HER2 negative) ไม่ได้ประโยชน์จากการเพิ่มยา paclitaxel เข้าไป^(101,102) มีข้อมูลล่าสุดที่เป็น meta-analysis ของการใช้ docetaxel เป็นส่วนประกอบเทียบกับเคมีบำบัดสูตรที่ไม่มี docetaxel เป็นส่วนประกอบ มีการศึกษาทั้งหมด 12 การศึกษา⁽¹⁰³⁾ ผู้ป่วย 20,468 ราย

มีทั้งการศึกษาที่ทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและการศึกษาที่มีทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มี การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง พบว่าเคมีบำบัดที่มี docetaxel เป็นส่วนประกอบนั้นเพิ่ม DFS และ OS ได้ อย่างมีนัยสำคัญ HR ที่ 0.82 และ 0.82 ตามลำดับ ในแง่ของ subgroup analysis พบว่าผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็น อายุมากกว่าหรือน้อยกว่า 50 ปี ติดหรือไม่ติดตัวรับทางฮอร์โมน เป็นกลุ่ม triple negative หรือไม่ triple negative ติด HER2 หรือไม่ติด HER2 นั้นได้ประโยชน์ทั้ง DFS และ OS อย่างมีนัยสำคัญไม่แตกต่างกัน แต่ในแง่ของการมีหรือไม่มีต่อมน้ำเหลืองพบว่าประโยชน์ที่ได้ในแง่ของ OS นั้น มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เท่านั้น

Appendix 4 สูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่แนะนำให้ใช้

1. classical CMF x 6 cycles⁽¹⁰⁴⁾

oral cyclophosphamide	100	mg/m ²	D1-D14		
Methotrexate	40	mg/m ²	D1, D8		
5-FU	600	mg/m ²	D1, D8	ทุก 28 วัน	6 รอบ
2. AC x 4⁽¹⁰⁵⁾

Doxorubicin	60	mg/m ²	D1		
Cyclophosphamide	600	mg/m ²	D1	ทุก 21 วัน	4 รอบ
3. FAC x 6

5-FU	500	mg/m ²	D1		
Doxorubicin	50	mg/m ²	D1		
Cyclophosphamide	500	mg/m ²	D1	ทุก 21 วัน	6 รอบ
4. FE(100)C x 6⁽¹⁰⁶⁾

5-FU	500	mg/m ²	D1		
Epirubicin	100	mg/m ²	D1		
Cyclophosphamide	500	mg/m ²	D1	ทุก 21 วัน	6 รอบ
5. AC x 4 then weekly T x 12⁽¹⁰⁷⁾

AC x 4				ตามขนาดและระยะเวลาที่ได้กล่าวในข้อ 2	จากนั้นตามด้วย
Paclitaxel	80	mg/m ²	D1	ทุกสัปดาห์	12 รอบ
6. AC x 4 then D x 4⁽¹⁰⁷⁾

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

7. FEC x 3 then D x 3⁽¹⁰⁸⁾

FEC ประกอบด้วย

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

D ประกอบด้วย

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

8. TC x 4⁽¹⁰⁹⁾

Docetaxel	75	mg/m ² D1		
Cyclophosphamide	600	mg/m ² D1	ทุก 21 วัน	4 รอบ

Appendix 5 รายละเอียดของ Adjuvant Trastuzumab

ในปัจจุบันมีการศึกษาใหญ่ 5 การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นที่มี HER2 เป็นผลบวก และทุกการศึกษามีรายงานเบื้องต้นแล้วว่าการใช้ trastuzumab นั้นมีประโยชน์จริงในด้านลดการเป็นซ้ำ และการลดอัตราการเสียชีวิต รายละเอียดมีดังต่อไปนี้

1. การรวมข้อมูลของ 2 การศึกษาเข้าด้วยกัน ได้แก่ NSABP B-31 และ NCCTG N9831⁽¹¹⁰⁾ จากการติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ย 2.9 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดและ trastuzumab เป็นเวลา 1 ปี มี 4-year disease-free survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (85.9% กับ 73.1% ตามลำดับ) และได้ประโยชน์ในแง่ลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (92.6% กับ 89.4%) และประโยชน์ที่ได้ไม่ขึ้นกับอายุ การแสดงออกของ hormonal receptor และการกระจายหรือไม่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

2. การศึกษาของ HERA⁽¹¹¹⁾ 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⁽¹¹²⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริม ไม่ว่าจะใช้ร่วมกับสูตรยาที่มีหรือไม่มี anthracyclines เป็นส่วนประกอบ รายงานหลังติดตามผลการรักษา 36 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab มี DFS และ OS ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (absolute benefit 5-6%)

เนื่องจากการใช้ Trastuzumab มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ภาวะหัวใจล้มเหลว จึงต้องมีการเฝ้าติดตามการทำงานของหัวใจเป็นระยะในระหว่างการรักษา จากการวิเคราะห์ผลร่วมของการศึกษา NSABP B31⁽¹¹³⁾ และ NCCTG 9831⁽¹¹⁴⁾ พบว่า ในกลุ่มที่ได้ Trastuzumab พร้อมกับ paclitaxel มีภาวะหัวใจล้มเหลว 51 ราย ในขณะที่มีเพียง 5 ราย ในกลุ่มควบคุม ในการศึกษา HERA พบภาวะหัวใจล้มเหลว 9 ราย จาก 1,677 ราย ที่ได้ Trastuzumab ตามหลังเคมีบำบัด และไม่พบภาวะนี้ในกลุ่มควบคุม อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวใน HERA น้อยกว่า NSABP B31 และ NCCTG 9831 อาจเป็นเพราะการให้ Trastuzumab ตามหลังเคมีบำบัด มิได้ให้พร้อมกัน และผู้ป่วยที่เข้าร่วมต้องมี LVEF มากกว่า 55% แทนที่จะเป็น 50% ในการศึกษาอื่น

โดยสรุปการใช้ trastuzumab เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี HER2 positive พบว่ายังคงให้ระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรคและระยะเวลารอดชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามยังมีบางจุดที่ยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจน เช่นระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ trastuzumab ระหว่าง 1 หรือ 2 ปี หรือระยะสั้นกว่านี้ การให้ยา trastuzumab ร่วมกับยาในกลุ่ม taxanes หรือใช้หลังจากรักษาด้วยเคมีบำบัดจบสิ้นแล้ว นอกจากนั้นการรักษาด้วย trastuzumab มีผลข้างเคียงต่อหัวใจเพิ่มมากขึ้น

Appendix 6 สูตรยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab ที่แนะนำให้ใช้

1. Sequential approach

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

2. Concurrent approach

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

- paclitaxel สามารถให้ได้ทั้งรูปแบบ weekly ทุกสัปดาห์ จำนวน 12 รอบหรือทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบ (ดังรายละเอียดข้อ 3 ใน appendix 4) โดยให้ trastuzumab แบบทุกสัปดาห์ในช่วงที่ให้ taxanes คือ 4 mg/kg สัปดาห์แรก ตามด้วย 2 mg/kg ทุกสัปดาห์จำนวน 11 ครั้ง จากนั้นให้ trastuzumab 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์จนครบ 1 ปี
- docetaxel โดยให้แบบทุก 3 สัปดาห์ (ดังรายละเอียดข้อ 4 ใน appendix 4) และให้ trastuzumab เช่นเดียวกับวิธีการให้ร่วมกับ paclitaxel ข้างต้น

- Docetaxel plus carboplatin plus trastuzumab

- Docetaxel 75 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบการรักษา
- Carboplatin AUC 6
- Trastuzumab 4 mg/kg สัปดาห์แรก จากนั้น 2 mg/kg ทุกสัปดาห์อีก 11 สัปดาห์ (ช่วงที่ให้พร้อมกับเคมีบำบัด) จากนั้น 6 mg/kg ทุกสามสัปดาห์จนครบ 1 ปี

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ในปัจจุบันจุดประสงค์ของการรักษา เพื่อรักษาอาการที่เกิดจากมะเร็งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นและมีชีวิตยืนยาวขึ้น ดังนั้นในการรักษาจึงต้องพิจารณาระหว่างประโยชน์ที่ได้รับกับผลข้างเคียงตลอดจนค่าใช้จ่ายของการรักษา

แนวทางการรักษามี 3 วิธี คือ การให้ฮอร์โมน การให้ยาเคมีบำบัด และการให้ anti-HER2 ไม่มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่เปรียบเทียบระหว่างการใช้ฮอร์โมนหรือเคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาเพียงตามอาการ แต่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จะมีชีวิตยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา⁽¹¹⁵⁾

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน

1. ควรใช้ฮอร์โมนในการรักษาในกรณีที่

- มีผล Estrogen receptor (ER) และ / หรือ Progesterone receptor (PR) เป็นผลบวก และมะเร็งยังไม่แพร่กระจายไปอวัยวะภายใน ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว เช่น extensive liver metastasis หรือ pulmonary lymphangitic metastasis หรือ brain metastasis เป็นต้น
- กรณีที่ไม่ทราบผล ER และ PR จะพิจารณาให้ฮอร์โมนเมื่อ
 - ระยะปลอดโรค (disease-free interval) นานเกิน 2 ปี
 - ตำแหน่งของการแพร่กระจายไม่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตโดยรวดเร็ว เช่น ต่อม้าน้ำเหลือง เนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) ผิวหนัง กระดูก เยื่อหุ้มปอด เป็นต้น
 - อายุมากกว่า 50 ปี หรือ วัชหมดประจำเดือน
 - เคยตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนมาก่อน

ระดับคำแนะนำ 2A

การตอบสนองต่อฮอร์โมนจะขึ้นอยู่กับผลของ ER และ/หรือPR⁽¹¹⁶⁾ โดยผู้ป่วยที่มีทั้ง ER และ PR เป็นผลบวก มีโอกาสตอบสนองต่อฮอร์โมนประมาณร้อยละ 50-70 ในกรณีที่ ER หรือ PR เป็นผลลบ มีการตอบสนองเพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้น การตอบสนองต่อฮอร์โมนทั้งในวัยเจริญพันธุ์และวัยหมดประจำเดือนอยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกัน

2. การใช้ฮอร์โมนรักษา ควรให้ครั้งละชนิด ไม่ควรให้หลายชนิดพร้อมกัน

ระดับคำแนะนำ 1

มีข้อมูลบ่งชี้ว่าการให้ฮอร์โมนหลายตัวพร้อมกันไม่ได้ทำให้ชีวิตยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ฮอร์โมนตัวเดียว⁽¹¹⁷⁻¹²³⁾ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวหนึ่งแล้วต่อมามีการดื้อยาเกิดขึ้นอาจตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวอื่น⁽¹²⁴⁾

3. ไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนพร้อมกับเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ระดับคำแนะนำ ระดับ 1

จากข้อมูลการศึกษาแบบ Randomized trials และ overview analysis พบว่าการใช้ฮอร์โมนพร้อมกับเคมีบำบัด อาจมีการตอบสนองที่เพิ่มขึ้น แต่ไม่ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ฮอร์โมนเพียงอย่างเดียว^(117, 118, 125-130)

4. ในการใช้ฮอร์โมนแต่ละชนิดจะเปลี่ยนแปลงชนิดใหม่ต่อเมื่อโรคลุกลามขึ้นเท่านั้นในกรณีที่โรคงยคงขนาดเดิม (stable disease) สามารถใช้ฮอร์โมนตัวเดิมต่อไปได้

ระดับคำแนะนำ ระดับ 1

มีการศึกษาพบว่าช่วงชีวิตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยฮอร์โมนแต่โรคงยคงเดิมจะเท่ากับของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองบางส่วน หรือสมบูรณ์ (partial หรือ complete response)^(131, 132)

5. ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเป็นวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือวัยหลังหมดประจำเดือน

5.1 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน(ตามคำจำกัดความของการหมดประจำเดือนในแนวทางของผู้ป่วยระยะแรก)

- ฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้ Tamoxifen หรือ ovarian ablation

ระดับคำแนะนำ ระดับ 1

ในอดีตแนะนำให้ทำ ovarian ablation (bilateral oophorectomy) เป็นการรักษาหลัก พบว่ามีการตอบสนองอยู่ในช่วงร้อยละ 15-56 และมีการตอบสนองโดยเฉลี่ย 9-15 เดือน⁽¹³³⁾ การทำ bilateral oophorectomy อาจใช้วิธีผ่าตัด ฉายแสง หรือให้ยากกลุ่ม LHRH agonist เช่น leuprolide หรือ goserelin⁽¹³⁴⁾ ในระยะหลังนิยมให้ Tamoxifen เป็นการรักษาหลักมากขึ้น เนื่องจากมีรายงานว่าประสิทธิภาพเท่ากับการทำ bilateral oophorectomy^(135, 136)

จะพิจารณาใช้ tamoxifen ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้ tamoxifen มาก่อนหรือเคยได้ tamoxifen เป็นการรักษาเสริมภายหลังผ่าตัดแล้วหยุดไปแล้วนานเกิน 1 ปีขึ้นไป

- ฮอร์โมนตัวที่สองที่ใช้กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวแรกระยะหนึ่ง คือ ovarian ablation หรือ tamoxifen หรือ progestin

ระดับคำแนะนำ ระดับ 2A

กรณีที่ผู้ป่วยเคยใช้ tamoxifen เป็นตัวแรก อาจพิจารณาใช้ ovarian ablation หรือถ้าผู้ป่วยเคยใช้ ovarian ablation เป็นตัวแรกก็พิจารณาให้ tamoxifen เป็นตัวที่สอง^(137, 138) ในกรณีที่ผู้ป่วยปฏิเสธ ovarian ablation อาจพิจารณาให้ progestin (megestrol acetate หรือ medroxyprogesterone acetate)

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

ระดับคำแนะนำ 2A

ในกรณีที่ต่อฮอโมนตัวที่สองหลังการตอบสนองระยะหนึ่ง อาจพิจารณาให้ progestin หรืออาจพิจารณาให้ AI ได้ในรายที่ทำ Oophorectomy แล้ว⁽¹³⁹⁾

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

- ฮอโมนตัวแรกที่ควรใช้คือ tamoxifen หรือ aromatase inhibitor

ระดับคำแนะนำ 1

Tamoxifen ได้รับการยอมรับว่า ควรใช้เป็นฮอโมนตัวแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾ ซึ่งมีการตอบสนอง 50% และมีระยะเวลาของการตอบสนอง 12-15 เดือน

มีรายงานการศึกษาของ AI (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane) เปรียบเทียบกับ tamoxifen โดยใช้เป็นฮอโมนตัวแรกในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่า AI มีประสิทธิภาพเท่ากับหรือดีกว่า Tamoxifen เช่นในแง่ response rate และ time to progression แต่ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ overall survival⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ ข้อมูลจาก Cochranemeta-analysis พบว่ายาในกลุ่ม AIs ทำให้อัตรการรอดชีพดีขึ้นเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับยาอื่น (HR 0.9, 95% CI 84-97%)⁽¹⁴⁶⁾

ส่วนยา fulvestrant มีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบยานี้ในขนาดต่ำ (250 มก.) กับ tamoxifen เป็นฮอโมนตัวแรกในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่ามีประสิทธิภาพเท่ากับ tamoxifen ทั้งในแง่ของการควบคุมโรครวมถึงอัตราการรอดชีพ⁽¹⁴⁷⁾ ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาระยะ 3 เปรียบเทียบ fulvestrant ในขนาดสูง (500 มก. ทุกสัปดาห์ในเดือนแรก) กับ AI หรือ tamoxifen ในการรักษาเป็นยาขนานแรก การศึกษาระยะ 2 (FIRST study) พบว่าการใช้ fulvestrant ในขนาดสูง ให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่ต่างจาก tamoxifen ถึงแม้ว่า time to progression จะดีกว่าก็ตาม และไม่มีข้อมูลการรอดชีพ⁽¹⁴⁸⁾ นอกจากนี้ยายังมีราคาสูงกว่า tamoxifen มาก รวมทั้งเป็นยาที่ต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อซึ่งอาจก่อให้เกิดความไม่สะดวกต่อผู้ป่วยจึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้เป็นยาขนานแรก

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

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

ระดับคำแนะนำ 2A

ในกรณีที่ใช้ tamoxifen เป็นฮอร์โมนตัวแรก แนะนำให้ใช้ AI เป็นฮอร์โมนตัวที่สองหลังจากที่โรคลุกลาม แต่อาจพิจารณาใช้ progestin ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยพอมหรือมีอาการเบื่ออาหารร่วมกับ progestin ทำให้ผู้ป่วยอยากอาหารและน้ำหนักเพิ่มขึ้น การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง aromatase inhibitor (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane) กับ progestin ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลังให้ tamoxifen พบว่า AI มีประสิทธิภาพในแง่การตอบสนองหรือผลต่อช่วงชีวิตดีกว่าหรือเท่ากับ Progestin แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า โดยเฉพาะเรื่องน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾ ส่วนในกรณีที่ใช้ AI เป็นฮอร์โมนตัวแรก อาจพิจารณาใช้ tamoxifen เป็นฮอร์โมนตัวที่สอง สำหรับ fulvestrant ในขนาดต่ำ (250 มก.) นั้น มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ anastrozole ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลัง tamoxifen และพบว่ายา fulvestrant ให้ผลเทียบเท่า anastrozole ทั้งในแง่ของการควบคุมโรครวมถึงอัตราการรอดชีพ^(152, 153) แต่หากให้ fulvestrant ในขนาดสูง เทียบกับขนาดต่ำ (CONFIRM study) ในผู้ป่วยที่เคยได้ antiestrogen หรือ AI มาก่อน พบว่าการให้ในขนาดสูง ให้ผลการรักษาในแง่การตอบสนองการควบคุมโรค และการรอดชีวิตที่ดีขึ้นอีก 4 เดือน อย่างไรก็ตาม ยานี้โดยเฉพาะในขนาดสูง⁽¹⁵⁴⁾ มีราคาสูงกว่า tamoxifen/AI มาก รวมทั้งเป็นยาที่ต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อซึ่งอาจก่อให้เกิดความไม่สะดวกต่อผู้ป่วย จึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลัง tamoxifen

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

ระดับคำแนะนำ 2 A

ยาในกลุ่ม AI มีทั้งชนิดที่เป็น steroidal AI ได้แก่ exemestane และชนิดที่เป็น non-steroidal AI ได้แก่ anastrozole และ letrozole ซึ่งพบว่าไม่ได้มี cross resistance อย่างสมบูรณ์ มีรายงานการใช้ exemestane ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลังให้ non-steroidal AI แล้วพบว่ามีการตอบสนอง⁽¹⁵⁵⁾ ดังนั้น ในกรณีที่เคยได้ non-steroidal AI เป็นฮอร์โมนตัวที่สองแล้วโรคลุกลาม แนะนำให้ใช้ exemestane

สำหรับ fulvestrant ในขนาดต่ำ (250 มก.) นั้น มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ exemestane ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลัง non-steroidal AI พบว่าให้ผลเทียบเท่า exemestane⁽¹⁵⁶⁾ ส่วนการใช้ fulvestrant ในขนาดสูงไม่มีการศึกษาที่เทียบเท่ากับ exemestane โดยตรงจึงเป็นการยากที่จะสรุปด้วยความมั่นใจว่าจะเห็นอ

กว่า exemestane ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ fulvestrant เฉพาะในกรณีที่เคยได้ exemestane มาก่อน ยาที่เป็นทางเลือกอีกตัวในกรณีนี้คือ progestin ถึงแม้จะมีข้อมูลสนับสนุนไม่ชัดเจน แต่เป็นยาที่มีการใช้แพร่หลายมานานในรายที่ดื้อต่อยาฮอร์โมนในอดีต

มีข้อมูลการศึกษาระยะ 3 เปรียบเทียบการใช้ยา exemestane ตัวเดียวกับการให้ร่วมกับยา everolimus ซึ่งเป็น mTOR inhibitor ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลังได้รับ AI (BOLERO 2) พบว่าการให้ everolimus ร่วมด้วย ทำให้ระยะการควบคุมโรค (Progression-free survival) ยาวขึ้นกว่าการให้ exemestane เพียงตัวเดียวอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁵⁷⁾ แต่กลับไม่พบว่าผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิตที่ดีขึ้น ทั้งที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมไม่ได้รับ everolimus ภายหลังจากที่โรคกำเริบ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลังจาก AI นอกจากนี้ยานี้ยังมีผลข้างเคียงที่ต้องอาศัยการดูแลใกล้ชิดจากแพทย์ และมีราคาสูงมากอีกด้วย

6. ขนาดของฮอร์โมนแต่ละชนิดที่แนะนำให้ใช้

Antiestrogen

Tamoxifen	20 mg/day per oral
Fulvestrant	500 mg intramuscular q 2 weeks x 2 ตามด้วย 500 mg q 4 weeks

LHRH agonist

Leuproreline	3.75 mg subcutaneous/ intramuscular q 4 weeks
Leuprolide L.P	11.25 mg subcutaneous/ intramuscular q 12 weeks
Goserelin	3.6 mg subcutaneous q 4 wks

Aromatase inhibitors

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

Progestin

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

การใช้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ข้อบ่งชี้

1. ผู้ป่วยที่มีผล ER และ PR เป็นผลลบ
2. ผู้ป่วยที่โรคลุกลามระหว่างการรักษาด้วยยาฮอร์โมนหรือดื้อต่อฮอร์โมน
3. ผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว แพร่กระจายไปยังอวัยวะสำคัญและอาจมีอันตรายถึงชีวิต เช่น ตับ ปอด สมอง เป็นต้น

4. ใช้ร่วมกับยาต้าน HER2 ในผู้ป่วย HER2 positive breast cancer

ระดับคำแนะนำ 1

ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ กลุ่มที่ให้เคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการ แต่มีการศึกษาแบบ metaanalysis และ population-based cohort ที่บ่งว่าเคมีบำบัดช่วยให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นประมาณ 6-9 เดือน^(158, 159)

ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับฮอร์โมน แต่ให้ใช้ต่อกัน

ระดับคำแนะนำ 1

การใช้เคมีบำบัดพร้อมกับฮอร์โมนไม่ได้ทำให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว^(117, 118, 160-169)

วิธีการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

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

ระดับคำแนะนำ 2A

2. โดยทั่วไปแนะนำให้เคมีบำบัดไม่เกิน 3 สูตร ยกเว้นผู้ป่วยบางรายที่มีสภาพร่างกายที่ดีและตอบสนองดีต่อเคมีบำบัด อาจให้เกิน 3 สูตรได้

ระดับคำแนะนำ 2A

ชนิดของเคมีบำบัด

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

- กรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน แนะนำให้ใช้ classical CMF หรือ anthracycline-containing regimen เช่น FAC, AC, EC, หรือ FEC เป็นต้น
- กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนนานเกิน 1 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดเดิมได้โดยเฉพาะกรณีที่เคยได้สูตร classical CMF ในกรณีของผู้ป่วยที่เคยได้รับยาสูตร anthracycline-containing regimen แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดถัดไปแทน
- กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนนานน้อยกว่า 1 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดถัดไปแทน

ระดับคำแนะนำ ระดับ 1

มีการศึกษาแบบ metaanalysis พบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัวพร้อมกันจะได้ประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียวโดยมี relative hazard ratio (HR) ของช่วงชีวิตเป็น 0.70 (95% confidence intervals (CIs) 0.59-0.84)⁽¹¹⁸⁾ 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⁽¹⁶⁹⁾

anthracycline-containing regimen มีการตอบสนองที่ดีกว่าและมีช่วงชีวิตที่ดีกว่า CMF เล็กน้อยโดยมี relative HR 0.89 (95% CIs 0.82-0.97)⁽¹¹⁸⁾ แต่มีผลข้างเคียงมากกว่า CMF ด้วย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของการศึกษาได้รวมทั้ง classical CMF และ modified CMF

ในปัจจุบันมีข้อมูลพบว่าการใช้ taxanes (docetaxel หรือ paclitaxel) ร่วมกับ anthracycline (doxorubicin หรือ epirubicin) มีการตอบสนองที่ดีกว่าการใช้ Anthracycline ร่วมกับ cyclophosphamide แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่า ทำให้ช่วงชีวิตยืนยาวขึ้น⁽¹⁷⁰⁻¹⁷⁶⁾ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาชุดแรกในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้ anthracyclines containing regimen ในขณะนี้

- กรณีของยาสูตรที่สองเมื่อโรคลุกลามหลังให้ยาชุดแรก

1. กรณีที่เคยได้ anthracycline-containing regimen เป็นยาสูตรแรก

แนะนำให้ใช้ taxanes (docetaxel หรือ paclitaxel)

ระดับคำแนะนำ 1

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

ระดับคำแนะนำ 2A

- กรณีที่ใช้ CMF เป็นยาสูตรแรก

แนะนำให้ใช้ anthracycline-containing regimen เป็นยาสูตรที่สอง แล้วค่อยพิจารณาใช้ยาตัวอื่น ดังที่กล่าวไว้ใน 2 ต่อไป

ระดับคำแนะนำ 1

ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการ แต่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างยาใหม่ในกลุ่ม taxane และ vinorelbine เทียบกับยาเก่าที่เคยใช้ในอดีตพบว่าสามารถทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้น^(164, 177-180) 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⁽¹⁶⁸⁾ มีรายงานเปรียบเทียบระหว่างการใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine กับ paclitaxel เพียงตัวเดียวในผู้ป่วยที่เคยได้รับ anthracycline มาก่อน พบว่าการใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine ทำให้มี progression-free survival และ overall survival เพิ่มมากขึ้น เมื่อเทียบกับ paclitaxel เพียงตัวเดียว^(181, 182) มีรายงานการใช้ capecitabine, gemcitabine และ Vinorelbine ในผู้ป่วยที่เคยได้ anthracycline มาก่อน แล้วพบว่ามี การตอบสนอง⁽¹⁸³⁾

- กรณีของยาสูตรที่สามเมื่อโรคลุกลามหลังให้ยาสูตรที่สอง แนะนำให้ใช้ capecitabine หรือ eribulin ในกรณีที่เคยได้ taxane เป็นยาสูตรที่สอง หรือพิจารณาเข้าโครงการศึกษา (clinical trial) หรือรักษาตามอาการแล้วแต่กรณี

ระดับคำแนะนำ 2A

มีการศึกษาแบบ Phase II ของ capecitabine ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ anthracycline และ taxane พบว่ามีการตอบสนอง 20%⁽¹⁸⁴⁾ และได้ระยะเวลาควบคุมโรคประมาณ 3-4 เดือน ยา capecitabine จึงได้รับการยอมรับให้เป็นการรักษาสูตรที่สาม ยาเคมีบำบัด eribulin มีการศึกษาทำในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัดอย่างน้อยสองสูตร โดยในนั้นแทบทุกรายเคยได้รับการรักษาด้วย anthracyclines และ taxanes มาก่อน โดยเปรียบเทียบ eribulin และ TPC (treatment of physician choice) ซึ่งมากกว่าร้อยละ 95 ในกลุ่มนี้ได้รับยาเคมีบำบัดตัวใดตัวหนึ่งไม่ว่าจะเป็น capecitabine gemcitabine หรือ vinorelbine พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา eribulin มีค่ากึ่งกลางรอดชีวิตดีกว่า TPC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 13.2 เดือน เทียบกับ 10.5 เดือน⁽¹⁸⁵⁾ อย่างไรก็ตามเมื่อมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง eribulin และ capecitabine ในผู้ป่วยที่ผ่านการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดน้อยกว่าสองสูตร ไม่พบว่ายาสองตัวนี้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้งในแง่ OS และ PFS⁽¹⁸⁶⁾ ดังนั้นการเลือกใช้ยาตัวใดเป็นสูตรที่สามควรคำนึงถึงความเหมาะสมทั้งในด้านผลข้างเคียง และความคุ้มค่าของการรักษาและควรพิจารณาใช้ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติก่อน

นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ Phase II ของ vinorelbine และ gemcitabine ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ taxane แล้วพบว่ามี การตอบสนองเช่นกัน^(187, 188)

ระยะเวลาของการให้ยาเคมีบำบัด

ในกรณีที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดไประยะหนึ่ง (6-8 ชุด) แล้วหยุด หรือให้ไปเรื่อยๆ จนกว่าโรคจะลุกลามต่อไป

ระดับคำแนะนำ 1

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เคมีบำบัดแบบ intermittent กับ continuous พบว่า ผลการศึกษา ยังไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่าวิธีไหนดีกว่ากันเพราะมีทั้งข้อมูลที่ว่า การให้แบบ continuous ไม่ได้ทำให้ช่วงชีวิตยืนยาวขึ้น เมื่อเทียบกับ intermittent⁽¹⁸⁹⁻¹⁹²⁾ แต่อาจมี progression-free survival เพิ่มมากขึ้น บางรายงานพบว่าการให้แบบ continuous มีทั้ง progression-free survival และ overall survival เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับแบบ intermittent^(193, 194) อย่างไรก็ตามการให้แบบ continuous มีผลข้างเคียงมากกว่าแบบ intermittent

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

ไม่แนะนำให้ใช้วิธีการรักษาดังกล่าวในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในขณะนี้

ระดับคำแนะนำ 1

มีข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการใช้ high-dose chemotherapy ไม่ทำให้ชีวิตยืนยาวขึ้น แต่มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น^(195, 196)

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้:

CMF regimen (q 4 weeks)	cyclophosphamide	100 mg/m ² /day	po d1-14
	Methotrexate	40 mg/m ²	IV d1,8
	5-FU	600 mg/m ²	IV d1,8
FAC regimen (q 3 weeks)	5-FU	500 mg/m ²	IV
	Doxorubicin	50 mg/m ²	IV
	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	IV
AC regimen (q 3 weeks)	Doxorubicin	60 mg/m ²	IV
	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV
FEC regimen	5-FU	500 mg/m ²	IV
	Epirubicin	50-90 mg/m ²	IV q 3 weeks
	Cyclophosphamide	500 mg/m ²	IV
EC regimen	Epirubicin	60-90 mg/m ²	IV q 3 weeks
	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV
Paclitaxel		175 mg/m ²	IV q 3 weeks
Docetaxel		70-100 mg/m ²	IV q 3 weeks
Gemcitabine		800-1250 mg/m ²	IV d1,8,15 q 4 weeks (single)
		1000 mg/m ²	IV d1,8 q 3 weeks (combined)
Vinorelbine		25-30 mg/m ²	IV d1,8 q 3 weeks
Capecitabine		1250 mg/m ²	PO bid pc d1-14 q 3 weeks (single drug)
		1000 mg/m ²	PO bid pc d1-14 q 3 weeks (combined drug)
Eribulin		1.4 mg/m ²	D1,D8 q 3 weeks

การใช้ novel molecular-targeted therapy ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

1. คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2/neu เป็นผลบวก

1.1 แนะนำให้ใช้ trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2/neu เป็นผลบวก (ตามนิยามเช่นเดียวกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก) โดยใช้เป็นยาชุดแรกร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes (paclitaxel หรือ docetaxel) ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ adjuvant chemotherapy ด้วยยา

กลุ่ม anthracycline หรือใช้เป็นยาชุดที่สองร่วมกับการใช้ taxanes ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม anthracycline มาก่อน

ระดับคำแนะนำ 1

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial โดย Slamon DJ et al⁽¹⁹⁷⁾ ในผู้ป่วยที่เป็น มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 เป็นผลบวกที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน โดย เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (doxorubicin หรือ epirubicin / cyclophosphamide หรือ paclitaxel) กับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab มีอัตราการตอบสนองของโรคที่ดีกว่า (50% vs 32%, $p < 0.001$) median time to disease progression ที่ยาวกว่า (7.4 เดือน vs 4.6 เดือน, $p < 0.001$) และมีอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่า โดยมี median survival 25.1 เดือน เทียบกับ 20.3 เดือน ($p = 0.046$) โดยมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ การทำงาน ของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง ซึ่งพบได้สูงถึง 27% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ anthracycline / cyclophosphamide ร่วมกับ trastuzumab และพบได้ 13% ในกลุ่มที่ได้รับ paclitaxel ร่วมกับ trastuzumab จึงไม่แนะนำให้ใช้ trastuzumab ร่วมกับยาในกลุ่ม anthracycline

- ผู้ป่วยที่จะได้รับ trastuzumab ต้องได้รับการตรวจการทำงานของหัวใจก่อนได้รับยา และใช้ยา ได้ในกรณีที่มี left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจประเมินการทำงานของ หัวใจทุก 3 เดือน ในระหว่างที่ได้รับ trastuzumab อยู่

ระดับคำแนะนำ 2A

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองของโรคต่อการรักษาด้วย taxanes / trastuzumab และเริ่มมี ผลข้างเคียงจาก taxanes มากขึ้น อาจพิจารณาให้ trastuzumab ต่อเป็น monotherapy และควรพิจารณา หยุดยา trastuzumab หลังได้ยาครบ 1 ปี

- ไม่แนะนำให้ใช้ trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ในกรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นใน ขณะที่ได้รับ trastuzumab

ระดับคำแนะนำ 2A

- แนะนำให้ใช้ trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2/neu เป็น ผลบวกโดยใช้เป็นยาชุดแรกร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ได้แก่ vinorelbine ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับ adjuvant chemotherapy ด้วยยาในกลุ่ม taxanes และโรคลุกลามในระยะเวลาน้อยกว่า 1 ปีหลังหยุด taxanes

ระดับคำแนะนำ 2A

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

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

ระดับคำแนะนำ 2A

1.2 แนะนำให้ใช้ pertuzumab + trastuzumab + docetaxel ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2/neu เป็นผลบวก (ตามนิยามเช่นเดียวกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก) เป็นสูตรแรกสำหรับผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย หรือในผู้ป่วยที่เคยได้รับ adjuvant chemotherapy ด้วยยากลุ่ม anthracycline +/- trastuzumab มาเกินกว่า 1 ปี

ระดับคำแนะนำ 1

มีข้อมูลการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ติดตัวรับ HER2 (HER2 positive breast cancer) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยาต้าน HER2 ในระยะแพร่กระจายมาก่อน แต่อาจเคยได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับยาต้าน HER2 ในการรักษาเสริมที่ผ่านมาแล้วมากกว่า 1 ปี สุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการรักษามาตรฐานด้วย trastuzumab + docetaxel และกลุ่มที่ได้รับยา pertuzumab + trastuzumab + docetaxel พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา pertuzumab ร่วมด้วย มีค่ากึ่งกลางรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า PFS ได้ 18.5 เดือนเทียบกับ 12.4 เดือน HR = 0.62, $p < .001$ ⁽¹⁹⁸⁾ และค่า update OS กลุ่มที่ได้ pertuzumab ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกัน 56.5 เดือนเทียบกับ 40.8 เดือน HR = 0.68, $p = 0.0002$ อย่างไรก็ตามยาสูตรนี้ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับ adjuvant trastuzumab แล้วมีการกลับเป็นซ้ำในระยะเวลาน้อยกว่า 1 ปี และไม่มีข้อมูลของยาในการใช้ร่วมกับยาต้านฮอร์โมน

1.3 แนะนำให้ใช้ lapatinib ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2/neu เป็นผลบวกที่มีโรคลุกลามในขณะที่ได้รับหรือหลังจากได้รับการรักษาด้วย trastuzumab โดยให้ใช้ร่วมกับยา capecitabine

ระดับคำแนะนำ 2A

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 เป็นผลบวกที่เคยได้รับ anthracycline, taxane และ trastuzumab โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ lapatinib ร่วมกับ capecitabine กับการให้ capecitabine อย่างเดียว พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ lapatinib/capecitabine มีอัตราการตอบสนอง, time to disease progression และ progression-free survival มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ capecitabine โดย median progression-free survival ในกลุ่มที่ได้รับ lapatinib/capecitabine = 27.1 สัปดาห์ เทียบกับ 17.6 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับ capecitabine, hazard ratio (HR) 0.55 (0.41, 0.74) ($p = 0.000033$) ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันในด้าน overall survival (67.7 vs 66.6 weeks, HR 0.78, $p = 0.177$)⁽¹⁹⁹⁾

2. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี HER2/neu เป็นผลลบ

- ไม่แนะนำให้ใช้ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

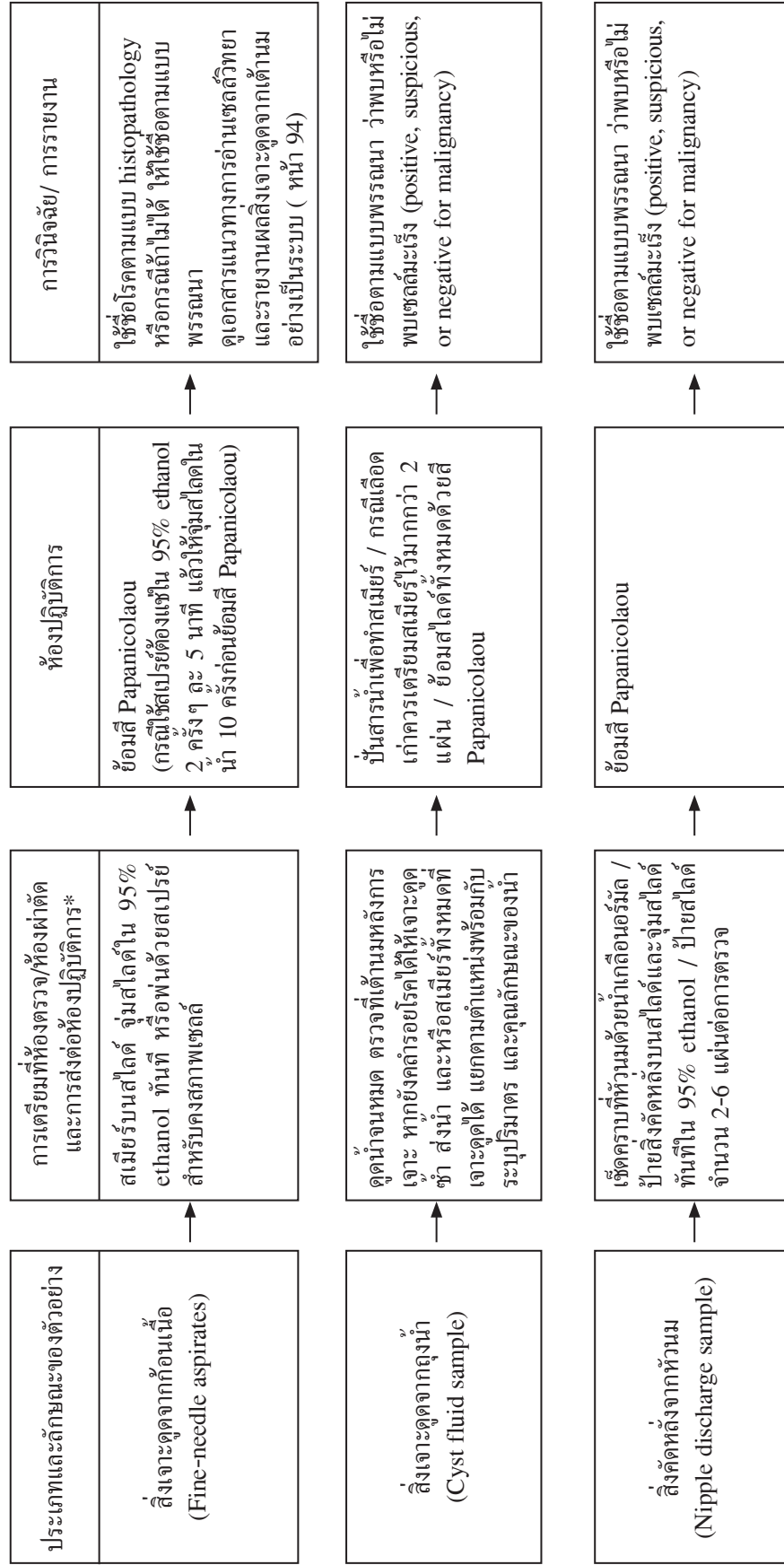
ระดับคำแนะนำ 2A

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial (E2100 trial)⁽²⁰⁰⁾ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ไม่มี HER2 ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยเปรียบเทียบการรักษาระหว่างการให้ weekly paclitaxel กับการให้ weekly paclitaxel ร่วมกับ bevacizumab 10 mg/kg ทุก 2 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ paclitaxel / bevacizumab มีอัตราการตอบสนองของโรค (36.9% vs 21.2% p < 0.001) และ progression-free survival มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ paclitaxel (11.8 เดือน vs 5.9 เดือน, HR = 0.60 p < 0.001) แต่ไม่มีความแตกต่างกันในด้าน overall survival โดยกลุ่มที่ได้ bevacizumab จะพบผลข้างเคียง ได้แก่ ความดันโลหิตสูง, ปวดศีรษะ, proteinuria และ cerebrovascular ischemia ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาโดยใช้ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น เช่น docetaxel, capecitabine ที่เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว พบว่า มีอัตราการตอบสนองที่ดีขึ้น และมี progression-free survival เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีประโยชน์ในด้าน overall survival ร่วมกับมีผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน

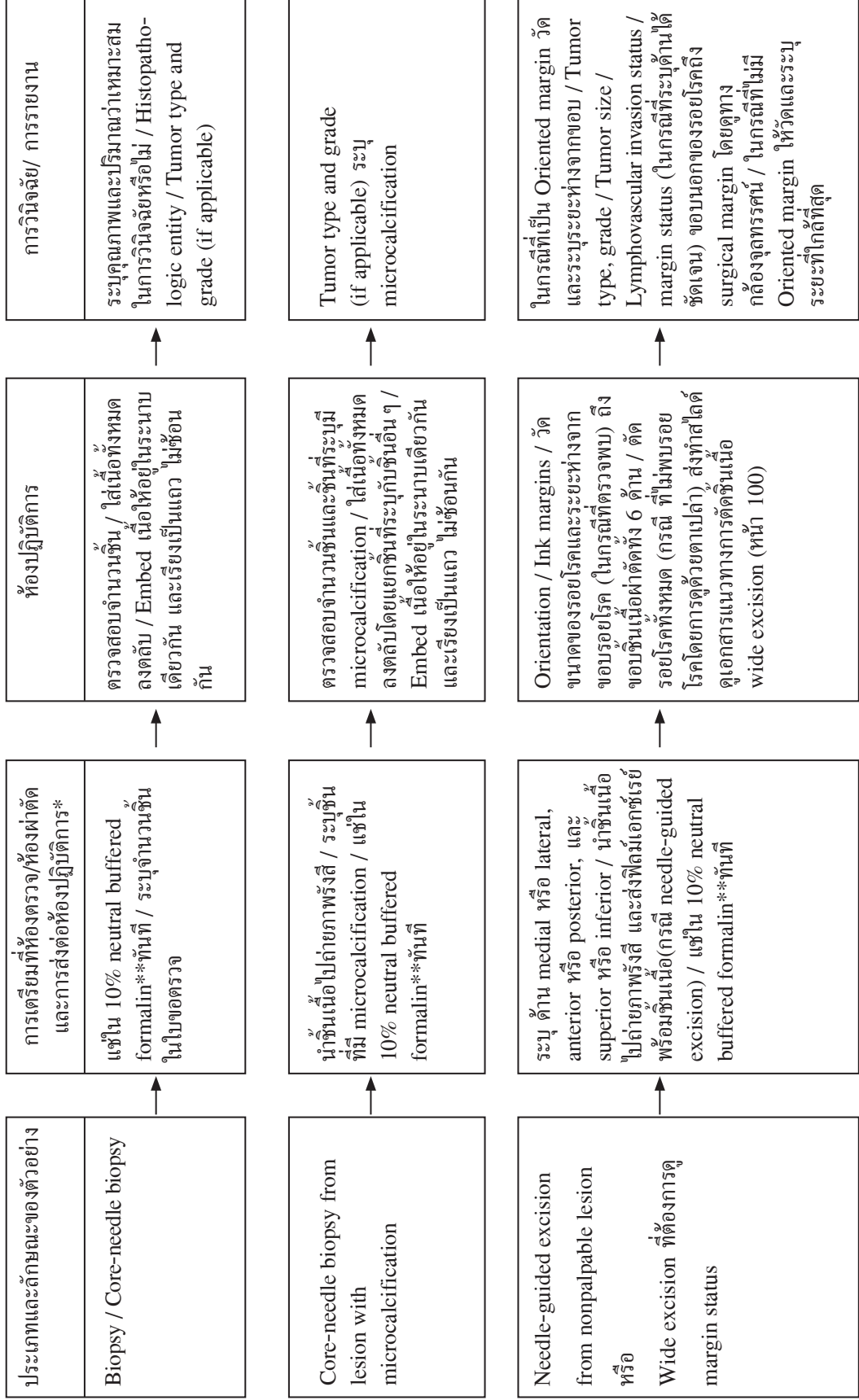
แนวทางปฏิบัติทางพยาธิวิทยา มะเร็งเต้านม

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

แผนภูมิการเตรียมและการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา



แผนภูมิการเตรียมและการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา



ประเภทและลักษณะของตัวอย่าง	Mastectomy	การเตรียมที่ห้องตรวจ / ห้องผ่าตัด และการส่งต่อห้องปฏิบัติการ*	ส่งห้องปฏิบัติการทันที / ในกรณีไม่สามารถส่งทันทีให้ครั้งเต้านมในแนว 12 - 6 นาฬิกา (sagittal plane) / แช่ใน 10% neutral buffered formalin** / ตรวจสภาพแสดงแนวผ่าตัดเต้านมและตำแหน่งก้อนในใบขอตรวจหรือทำเครื่องหมายที่เต้านมเพื่อพยาธิแพทย์สามารถระบุตำแหน่ง quadrant ได้ถูกต้อง	ห้องปฏิบัติการ	Orientation / Ink deep margin and related margin if indicated / ระยะ margin distance / Serial sectioning with 1-cm thick intervals ดูเอกสาร แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดเต้านม ในส่วน macroscopy	การวินิจฉัย/ การรายงาน	Histopathologic entity/ Tumor type, grade, and size / Deep margin status / Lymphovascular invasion status ดูเอกสารแนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดเต้านม ในส่วน microscopy and diagnosis (หน้าที่ 103)	Axillary node dissection	แช่ใน 10% neutral buffered formalin**	Search for all nodes / ผ่าครึ่งและใส่เนื้อดงตลับ node ละ 1 ชิ้น / ไม่ควรวัดมากกว่า 4 nodes (4 ชิ้น) ใน 1 ตลับ ดูเอกสารแนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดเต้านม นำเหลืองที่รักแร้ (หน้า 106)	รายงาน total node number และ positive node number และภาวะ extranodal extension
----------------------------	------------	---	--	----------------	---	------------------------	---	--------------------------	---------------------------------------	---	--

<p>ประเภทและลักษณะของตัวอย่าง</p> <p>Sentinel Node</p>	<p>การเตรียมที่ห้องตรวจ/ห้องผ่าตัด และการส่งต่อห้องปฏิบัติการ*</p> <p>ส่งชิ้นเนื้อแบบส่ง frozen section หรือ formalin fixed tissue</p>	<p>ห้องปฏิบัติการ</p> <p>ตรวจทุก node โดย serial 2-3 mm จนหมด node / ตรวจทุกชิ้นของทุก node / หลัง frozen section ใส่ทุกชิ้นลงตลับ แยกตามแต่ละ node ดูเอกสารแนวทางการตรวจเมื่อผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (หน้า 106)</p>	<p>การวินิจฉัย/ การรายงาน</p> <p>1.รายงาน total node number และ positive node number ใน frozen section</p> <p>2.รายงาน total node number positive node number และ size of largest metastasis ใน permanent section</p>
<p>การตรวจ ER, PgR, HER2 และ Ki-67 โดยวิธี immunohistochemistry (IHC)***</p>	<p>ใช้บล็อกพาราฟินที่มีเนื้อเยื่อมะเร็ง ระยะลุกลาม ในกรณีของ DCIS LCIS ให้ใช้บล็อกพาราฟินที่มีเนื้อเยื่อดังกล่าว</p> <p>ใช้บล็อกพาราฟินที่มีเนื้อเยื่อมะเร็ง ลุกลาม</p>	<p>เลือกบล็อกที่มีเนื้อเยื่อมะเร็งและมีเนื้อเยื่อปกติอยู่ในบล็อกเดียวกัน (ถ้าเป็นไปได้) ย้อมตาม work instruction</p> <p>เลือกบล็อกที่มีเนื้อเยื่อมะเร็งและมีเนื้อเยื่อปกติอยู่ในบล็อกเดียวกัน และควรเลือกบล็อกเดียวกันที่ทำ HER2 IHC (ถ้าเป็นไปได้) ย้อมตาม work instruction</p>	<p>ER, PgR ให้รายงานร้อยละของ positive cells หรือ negative HER2 ให้รายงานผล positive, equivocal หรือ negative status ดูเอกสารหลักเกณฑ์การแปลผล และรายงานผล ER, PgR (หน้า 107)</p> <p>ให้รายงานผล positive, equivocal หรือ negative status ดูเอกสารหลักเกณฑ์การแปลผล และรายงานผล HER2 (หน้า 110)</p>
<p>การตรวจ HER2 โดยวิธี in situ hybridization (ISH)****</p>			

* ดูเอกสารแนวทางการปฏิบัติการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา
 ** สูตรน้ำยา 10% neutral buffered formalin — Sodium phosphate monobasic (NaH₂PO₄) 4g, Sodium phosphate dibasic (anhydrous) 6.5 g, Distilled water 900 ml และ 100% formalin (37%-40% formaldehyde solution) 100 ml
 *** กรณีของ invasive carcinoma ให้ตรวจ ER PgR HER2 ทุกๆและ Ki-67 เป็น optional กรณีของ DCIS และ LCIS ให้ตรวจ ER และ PgR
 **** วิธีที่ได้รับการรับรองได้แก่ FISH = Fluorescence in situ hybridization และ DISH = Dual-color silver-enhanced in situ hybridization

รายการสำหรับตรวจสอบ (Check list items)

Check-list Input	Check-list Output for CA breast (รายการในใบรายงานผล)
❖ Patient identification	➤ Type of carcinoma and grading
❖ Clinical information (including presurgical therapy, previous pathology report)	➤ Tumor size
❖ Radiological findings	➤ Node status
❖ Operative procedure, location (diagram preferred)	➤ Margin status
❖ Specimen handling and fixation	➤ Lymphovascular invasion status
❖ Request for biomarkers	➤ Biomarker status
	➤ Microcalcification (if applicable)

แนวทางปฏิบัติการส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

ประเภทสิ่งส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

1. ตัวอย่างเซลล์วิทยา จำแนกตามคุณลักษณะ ได้แก่
 - สเมียร์ที่อยู่บนสไลด์
 - น้ำที่เจาะคูดจากถุงน้ำ
2. ตัวอย่างชิ้นเนื้อ จำแนกตามขนาดได้ 3 ประเภท ได้แก่
 - core needle biopsy / vacuum-assisted biopsy (Mammotome)
 - ชิ้นเนื้อที่มีขนาดไม่เกิน 5 เซนติเมตร
 - ชิ้นเนื้อที่มีขนาดเกิน 5 เซนติเมตร

การเตรียมตัวอย่างสิ่งส่งตรวจก่อนส่ง

1. ตัวอย่างเซลล์วิทยา จำแนกตามคุณลักษณะ ได้แก่

1.1 การเตรียมสเมียร์

สิ่งเจาะคูดจากก้อนเนื้อ ให้เตรียมสเมียร์โดยใช้สไลด์ 2 แผ่นประกบแล้วดึงออกจากกัน ต้องไม่บดหรือกดอย่างแรง เพราะจะทำให้เซลล์ผิดรูปและอ่านผลผิดพลาดได้ ต้องรีบจุ่มสเมียร์ในน้ำยา fixative ทันที สเมียร์ของ nipple discharge ให้ใช้สไลด์ป้ายตรงหัวนมและรีบจุ่มในน้ำยา fixative ทันที

น้ำยา fixative มีดังนี้

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

1.2 ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่เป็นน้ำ

น้ำที่เจาะคูดจากถุงน้ำให้เก็บในภาชนะที่สะอาด แยกเก็บตามตำแหน่ง ระบุชื่อ-นามสกุลผู้ป่วย ตำแหน่งที่เจาะคูด และปริมาตรน้ำให้ชัดเจน กรณีไม่สามารถนำส่งภายใน 24 ชั่วโมง ให้เก็บในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิ 4-8 องศาเซลเซียส และให้รีบนำส่งโดยเร็วที่สุด

2. ตัวอย่างชิ้นเนื้อ จำแนกตามขนาดได้ 3 ประเภท ได้แก่

2.1 การเตรียมและดูแล core needle biopsy / vacuum-assisted biopsy

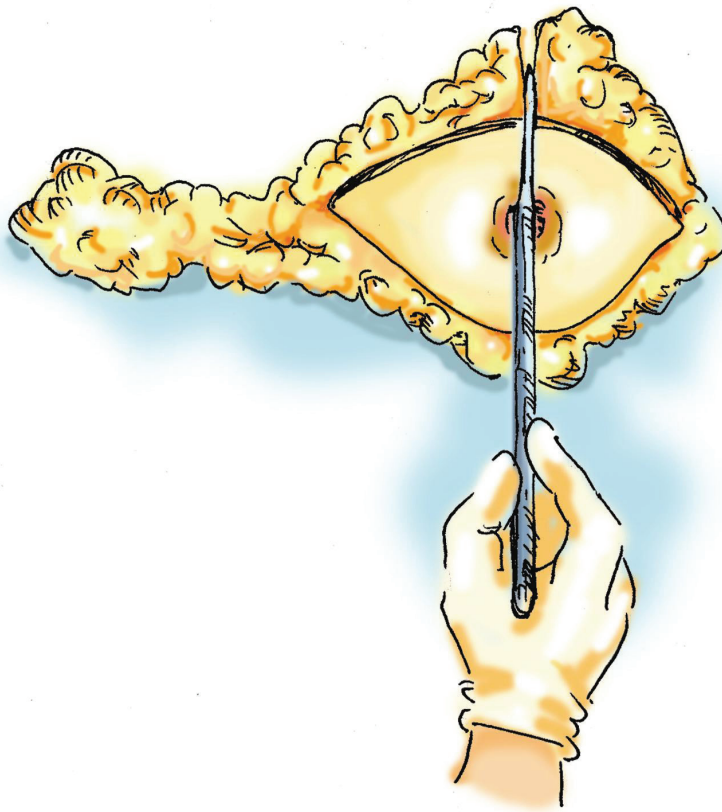
แท่งชิ้นเนื้อขนาดเล็กได้จากการทำ core needle biopsy หรือ mammotome ให้วางแท่งชิ้นเนื้อเป็นเส้นตรงบนกระดาษแข็งหรือในตลับ ก่อนแช่ใน 10% neutral buffered formalin

2.2 การเตรียมชิ้นเนื้อที่มีขนาดไม่เกิน 5 เซนติเมตร

ชิ้นเนื้อขนาดเล็กไม่ใหญ่ สามารถแช่ใน 10% neutral buffered formalin ได้เลย โดยให้ปริมาตรของน้ำยามากกว่า 10 เท่าของชิ้นเนื้อ

2.3 การเตรียมชิ้นเนื้อที่มีขนาดเกิน 5 เซนติเมตร

ชิ้นเนื้อขนาดใหญ่ เช่น mastectomy หรือ ก้อนเนื้อที่มีขนาดเกิน 5 เซนติเมตร กรณีที่ต้องส่งเนื้อตรวจนอกสถาบัน หรือต้องเก็บไว้นานมากกว่า 6 ชั่วโมง ที่จะได้ตรวจชิ้นเนื้อ ควรต้องผ่าแบ่งครึ่งชิ้นเนื้อก่อนแช่ใน 10% neutral buffered formalin ทั้งนี้ เพื่อให้การ fix ของเนื้อเกิดได้อย่างสมบูรณ์



รูปที่ 26 Total mastectomy with surgical axillary

3. ระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับ fixation ชิ้นเนื้อทุกขนาดควรใช้เวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง แต่สำหรับชิ้นเนื้อขนาดใหญ่ (mastectomy) ควรใช้เวลามากกว่า 12 ชั่วโมง และชิ้นเนื้อทุกขนาดไม่ควรเกิน 72 ชั่วโมง และ cold ischemic time ไม่เกิน 1 ชั่วโมง

ใบขอตรวจ

ต้องมีรายละเอียดดังนี้

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

การส่งตัวอย่าง

ควรส่งตัวอย่างเซลล์วิทยาและหรือชิ้นเนื้อมาที่ห้องปฏิบัติการที่เดียวทั้งหมด ไม่ควรแบ่งส่งตัวอย่าง (กรณีที่ต้องการขอ second opinion ภายหลัง สามารถกระทำได้โดยขอสเมียร์ และหรือสไลด์ / บล็อกชิ้นเนื้อไปตรวจยังห้องปฏิบัติการแห่งที่สอง)

1. การส่งภายในสถาบันเดียวกัน

ส่งตัวอย่างและใบขอตรวจมาที่ห้องปฏิบัติการในวันนั้นหรือตามข้อตกลงภายในสถาบัน (ระวังมิให้ formalin หกใส่ใบขอตรวจ)

2. การส่งตรวจนอกสถาบัน

ควรแยกพัสดุตัวอย่างเซลล์วิทยาออกจากพัสดุชิ้นเนื้อ การบรรจุตัวอย่างควรใช้พัสดุที่แน่นอน พร้อมกับมีใบขอตรวจที่ใส่ไว้ในถุงพลาสติกซิปล็อค เพื่อป้องกันกรณีที่มีของเหลว หรือ formalin อาจรั่วหรือแตกได้

แนวทางการอ่านเซลล์วิทยาและรายงานผล สิ่งเจาะจุดจากเต้านมอย่างเป็นระบบ

บทนำ

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

การอ่านสเมียร์

ความสำคัญ การอ่านสเมียร์เป็นส่วนแรก สามารถให้นักเซลล์วิทยาทำแทนพยาธิแพทย์ได้ ทั้งนี้เพื่อให้เป็นแนวทางเดียวกัน และไม่ให้เกิดความสับสน จึงเสนอหลักเกณฑ์ในการอ่านและการบันทึกผลการอ่านเซลล์วิทยาของเต้านมอย่างเป็นระบบขึ้น

ระบบของการอ่าน

อ่าน และบันทึกผล ตามลำดับ ดังนี้

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

รายละเอียด

1. คุณลักษณะและปริมาณของสิ่งเจาะจุดที่เห็นด้วยตา
 - 1.1 บันทึกว่าสิ่งเจาะจุดที่ได้รับเป็นน้ำ น้ำปนเลือด หรือ เป็นสเมียร์
 - 1.2 กรณีเป็นน้ำ หรือน้ำปนเลือด ให้บันทึกปริมาตรเป็นมิลลิลิตร และนำไปปั่นเพื่อทำเป็นสเมียร์ต่อไป

- 1.3 การประเมินปริมาณของสเมียร์ ให้ใช้วัดตามยาว โดยเกณฑ์ ดังนี้
- สเมียร์มีความยาว น้อยกว่า 1 เซนติเมตร = ปริมาณน้อย (small volume smear)
- สเมียร์มีความยาว ระหว่าง 1-2 เซนติเมตร = ปริมาณปานกลาง
(medium volume smear)
- สเมียร์มีความยาว มากกว่า 2 เซนติเมตร = ปริมาณมาก (large volume smear)
2. การประเมินปริมาณเซลล์และพื้นหลังสเมียร์ ที่เห็นจากกำลังขยายต่ำ
- 2.1 หลักเกณฑ์ในการประเมินปริมาณเซลล์ มีดังนี้
- จำนวนเซลล์น้อยกว่า 10 ตัว = ปริมาณเซลล์น้อย (low cellularity)
- จำนวนเซลล์ระหว่าง 10 - 100 ตัว = ปริมาณเซลล์ปานกลาง
(moderate cellularity)
- จำนวนเซลล์มากกว่า 100 ตัว = ปริมาณเซลล์มาก (high cellularity)
- (หมายเหตุ เซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว ไขมัน และไฟบรัส เป็นเซลล์พื้นหลัง)
- 2.2 บันทึกผลการประเมินโดยแยกเป็น ปริมาณเซลล์ที่อยู่เดี่ยวๆ และปริมาณเซลล์ที่อยู่เป็นกลุ่ม
3. การตรวจเซลล์ที่อยู่เป็นเซลล์เดี่ยว
- 3.1 เป็น bipolar naked nuclei หรือไม่
- 3.2 เป็น histiocytes / macrophages หรือไม่
- 3.3 เป็นเซลล์กำลังเสื่อมหรือตายหรือไม่
- 3.4 เป็นเซลล์ผิดปกติหรือมะเร็งที่หลุดออกจากกลุ่มหรือไม่ โดยมีเกณฑ์พิจารณาคือ ลักษณะของเซลล์ผิดปกติและเซลล์มะเร็ง
- Nuclear enlargement
 - Irregular nuclear contour
 - Macronucleoli
 - Coarsely clumped chromatin
 - Hyperchromasia
 - Pleomorphism
4. การตรวจเซลล์ที่อยู่เป็นกลุ่ม
- 4.1 มีเซลล์กลุ่มใหญ่มากหรือไม่ (มีเซลล์มากกว่าร้อยละ 10 ในกลุ่ม) ถ้ามี 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
 1. Open, angulated tubule
 2. Linear cord
 3. Monolayered sheet
 4. 3-D aggregate
 5. Papillary-frond like

4.3 มีเซลล์ลักษณะผิดปกติและมะเร็งหรือไม่

ลักษณะของเซลล์ผิดปกติและเซลล์มะเร็ง

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

5. การตรวจพื้นหลังเมียร์

พื้นหลังเมียร์มีลักษณะจำเพาะหรือไม่

ลักษณะจำเพาะของพื้นหลังเมียร์

- cystic
- inflamed
- hemorrhage
- mucin (ต้องมีลักษณะเป็นสายเส้น หรือ fibrillary จึงเป็น mucin)
- necrotic

- adipose-rich
- cellular fibro-stromal fragment rich

การแปลผล

ความสำคัญ เป็นส่วนที่สอง หลังจากการอ่านสเมียร์ นำผลการอ่านมาแปลผล โดยมีวิธีการแปลผลแยกเป็นสองระบบ คือ การแปลผลจากลักษณะสเมียร์ (cytomorphologic base) และการแปลผลตามโรคและการเปลี่ยนแปลงของเต้านม (clinicopathological entity base) การแปลผลวิธีหลังต้องใช้พยาธิแพทย์หรือแพทย์ที่มีความชำนาญ

รายละเอียด

1. การแปลผลจากลักษณะสเมียร์ (cytomorphologic base)

- Presence of malignant cells in clusters
- Presence of malignant cells in dispersal
- Large epithelial fragments with atypia
- Large epithelial fragments without atypia
- Fibroadenoma feature
- Mucinous feature
- Cyst feature, benign
- Cyst feature with atypical cells
- Low/ scant cellularity

2. การแปลผลตามโรคและการเปลี่ยนแปลงของเต้านม (clinicopathological entities base)

- Cyst and/ or apocrine metaplasia
- Duct ectasia
- Proliferative changes (Ductal hyperplasia, Adenosis, Complex sclerosing lesion or radial scar)
- Papilloma
- Atypical hyperplasia / carcinoma in situ
- Fibroadenoma
- Cellular fibroadenoma or Phyllodes
- Phyllodes, no atypia or with atypia
- Ductal carcinoma, low grade or high grade
- Lobular carcinoma

- Mucinous carcinoma
- Lymphoma
- Sarcoma
- Suppurative inflammation (Mastitis, abscess)
- Granulomatous mastitis
- Fat necrosis

การรายงานผล

ความสำคัญ เป็นส่วนที่สาม ใช้สำหรับสื่อสารถึงผลการวินิจฉัยซึ่งมีความหมายรวมถึงความมั่นใจในผลอยู่ด้วยเพื่อแพทย์ที่รับผลจะใช้ในการตัดสินใจในการดูแลรักษาต่อไป ระบบของการรายงานผลมีแบบใช้ตัวเลขเป็นรหัสและระบบของการรายงานผลที่ใช้วลีหรือข้อความ สำหรับประเทศไทย นิยมใช้ตามระบบหลังระบบการรายงานที่นำเสนอ เป็นระบบการรายงานที่ผสมการแปลผลตามลักษณะ สเมียร์และตามการจำแนกโรคของเต้านมโดยพยาธิแพทย์

รายละเอียด

ระบบของการรายงานผล

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

ระบบการตรวจสอบคุณภาพ

ความสำคัญ การตรวจสอบคุณภาพเป็นส่วนสำคัญในการปฏิบัติเพื่อระวังข้อผิดพลาดและช่วยพัฒนาประสิทธิภาพของการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาให้ได้ผลที่เหมาะสม ถูกต้อง และน่าเชื่อถือ

รายละเอียด

การตรวจสอบคุณภาพประกอบด้วย

1. ระวัง artifact

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง forcefully smeared discohesion และ degenerating apocrine cells in cyst

2. คู่มือการขยายตัวอย่างเสมอ

ในการปฏิบัติงาน ควรมีลำดับการทำงานดังนี้

- คู่มือการขยายตัวอย่างเสมอเพื่อแยก large volume, high cellularity smear ออกจาก small volume, high cellularity และแยก cyst ออกจาก non-cyst เป็นต้น
- คู่มือการขยายตัวอย่างต่ำ เพื่อแยกเซลล์เดี่ยว เซลล์กลุ่ม และพื้นหลัง และประเมินเชิงปริมาณ
- คู่มือการขยายตัวอย่างสูง เพื่อดูรายละเอียดเซลล์เดี่ยว เซลล์กลุ่ม และพื้นหลัง
- คู่มือการขยายตัวอย่างต่ำ เพื่อเชื่อมโยงก่อนวินิจฉัย

3. ตรวจสอบการอ่านกับทางคลินิกและรังสีวิทยา

ควรมีการประชุมร่วมทางคลินิก รังสีวิทยา และพยาธิวิทยาเป็นประจำเพื่อเชื่อมโยงเซลล์วิทยากับลักษณะทางคลินิกกับรังสีวิทยา ถ้ามีความขัดแย้ง ควรพิจารณาทำการตัดชิ้นเนื้อหรือตรวจเพิ่มเติมการตรวจสอบอยู่เสมอทำให้เกิดความมั่นใจและลดข้อผิดพลาด

การอ่านมะเร็งที่เป็นเซลล์ขนาดเล็ก และเซลล์ที่มี differentiation ต่ำ ต้องอาศัยประสบการณ์และความชำนาญของพยาธิแพทย์

แนวทางการตรวจชิ้นเนื้อ lumpectomy/wide excision

การตรวจชิ้นเนื้อ lumpectomy/wide excision และ needle-guided excision เป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญมาก ศัลยแพทย์และรังสีแพทย์ที่เกี่ยวข้องต้องให้รายละเอียดที่ครบถ้วนเพื่อให้พยาธิแพทย์สามารถเข้าใจการวางทิศทางและตำแหน่งที่ชิ้นเนื้อถูกนำออกมาได้ถูกต้อง การผูกด้ายและภาพเอกซเรย์ชิ้นเนื้อ (ถ้ามี) จะช่วยในการใช้อ้างอิงตำแหน่งและด้านต่าง ๆ ขณะทำการตรวจชิ้นเนื้อ การถ่ายภาพชิ้นเนื้อถ้าสามารถทำได้จะมีประโยชน์มากสำหรับการตรวจสอบภายหลัง

ขั้นตอนการตรวจ

1. ศึกษารายละเอียดและการวางทิศทางของชิ้นเนื้อ
2. วัดขนาดของชิ้นเนื้อทั้งตามแนวกว้าง (medio-lateral), แนวสูง (cranio-caudal), และแนวลึก (antero-posterior) บันทึกเป็นหน่วยเซนติเมตร
3. วางแผนทิศทางที่จะทำการตัด serial section โดยพิจารณาจากภาพเอกซเรย์และหรือลักษณะรอยโรคประกอบ
4. ทาสี (ink) เพื่อระบุขอบของด้านต่าง ๆ ของชิ้นเนื้อ
5. ตัดในทิศทางที่วางแผนไว้เป็นแว่น ๆ จนหมด ให้แต่ละชิ้น หรือแว่น (slice or section) มีความหนาประมาณ 0.5 เซนติเมตร
6. ตรวจดูรอยโรค บรรยายรูปลักษณะและวัดขนาด บันทึกภาพ (ถ้าทำได้)
7. กรณีเห็นรอยโรคชัดเจน ให้วัดระยะห่างของขอบรอยโรคและขอบชิ้นเนื้อ 4 ด้าน สำหรับชิ้นที่อยู่ปลายทั้งสองด้าน ให้ตัดในแนวตั้งฉากอีกครั้ง เพื่อวัดระยะห่างของขอบรอยโรคและขอบชิ้นเนื้อในอีก 2 ด้านที่เหลือ (การวัดขนาดให้ใช้หน่วยเป็นเซนติเมตรทั้งหมดเพื่อไม่สับสน)
8. กรณีที่รอยโรคหรือขอบรอยโรคไม่ชัด ให้รอดตรวจสอบรอยโรคและการวัดระยะห่างโดยการดูทางกล้องจุลทรรศน์

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. ต้องระบุตำแหน่งต่าง ๆ ของเนื้อในทุกตลับให้ชัดเจน

แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดทั้งเต้านม

เต้านมที่ได้จากผ่าตัดเต้านมออกหมด (mastectomy) เป็นสิ่งส่งตรวจที่ค่อนข้างซับซ้อนในการตรวจ จำเป็นต้องทราบประวัติ จำนวนและชนิดของรอยโรคว่าเป็นก้อนหรือหินปูน (calcification) รวมทั้งการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนการผ่าตัด เช่น การได้รับยาเคมีบำบัด มีมะเร็งอยู่ที่ขอบของก้อนที่ได้จากการทำ excision เป็นต้น ก่อนการตรวจด้วยตาเปล่า

การตรวจเต้านมด้วยตาเปล่า (Gross examination)

การตรวจเต้านมด้วยตาเปล่าอย่างละเอียดมีความสำคัญอย่างมาก หากไม่เห็นรอยโรคด้วยตาเปล่า การเลือกตัด (sampling) เนื้อเยื่อตัวอย่างอาจไม่ได้ตรงตำแหน่งรอยโรค หรือไม่ครอบคลุมรอยโรค ดังนั้นศัลยแพทย์หรือรังสีแพทย์ควรให้ข้อมูลหรือระบุตำแหน่งรอยโรคให้ชัดเจนแก่พยาธิแพทย์ เช่น กรณีรอยโรคคล้ำไม่ได้เป็นหินปูน หรือเป็นก้อนที่มีขนาดเล็ก (<1 เซนติเมตร) ต้องอาศัยภาพถ่ายรังสีก่อนการผ่าตัด กรณีที่ได้รับยาเคมีมาก่อนและมีการตอบสนองต่อยาอย่างดี ต้องอาศัยคลิปลิงโละในการระบุตำแหน่งบริเวณก้อนเนื้อก่อนการรักษา (tumor bed) ขั้นตอนการตรวจ

1. ตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งส่งตรวจและจัดวางสิ่งส่งตรวจตามกายวิภาคให้ถูกต้อง
2. วัดและบันทึก
 - 2.1 บรรยายสภาพของตัวอย่างเต้านมว่าเป็น intact whole breast หรือถูกตัดแบ่งมาแล้ว และ axillary content (แยกวัด หน่วยเป็น เซนติเมตร) 3 dimensions
 - 2.2 Skin ellipse (2 dimensions)
3. บรรยายลักษณะความผิดปกติที่พบของผิวหนังและหัวนม เช่น ก้อน แผล พร้อมบอกตำแหน่งของรอยโรคนั้น
4. ทาสีที่ deep margin รวมทั้ง margin อื่น ๆ ที่อยู่ใกล้กับรอยโรค (ถ้ามี)
5. ตัดเต้านม โดยให้ serial section ทางด้านหลังของเต้านมตามแนว sagittal ให้เป็นแว่น ๆ โดยที่ไม่ขาดออกจากกันเพื่อให้ยังสามารถ orientate เต้านมได้ ความหนาของแต่ละแว่นประมาณ 1 เซนติเมตร
 - 5.1 ระบุและบันทึก จำนวน ตำแหน่งของรอยโรค เช่น ก้อนมะเร็ง โพรงที่เกิดจากผ่าตัดเอาก้อนออก ถูมน้ำที่พบว่าอยู่ใน quadrant ไต ถ้าพบว่ามีมากกว่า 1 รอยโรค (multifocality/multicentricity) ให้บอกความสัมพันธ์และระยะห่างระหว่างรอยโรคนั้นด้วย (เซนติเมตร)
 - 5.2 วัดระยะห่างจากรอยโรคไปยัง margin ที่ใกล้ที่สุด ถ้ามีใกล้มากกว่า 1 margin ให้บอกให้ครบทั้งหมด (เซนติเมตร)

5.3 บันทึกขนาดของรอยโรค (3 dimensions)

5.4 บรรยายลักษณะรอยโรคที่พบ

- สี
- Consistency เช่น soft, hard, firm, rubbery, gritty sensation
- ขอบเขต เช่น circumscribed, infiltrative
- ความทึบโปร่งแสง เช่น semitranslucent, opaque
- Secondary change เช่น hemorrhage, necrosis

5.5 ตรวจพบ prior biopsy site หรือไม่

- ส่วนของเนื้อเยื่อเต้านมที่เหลือ

การตัดเนื้อลงตลับ

- ก้อนเนื้อออก/มะเร็ง ให้ตัด 2-5 section หรือ 1 section ต่อขนาดของก้อน 1 เซนติเมตร ให้ได้ส่วนกลางและขอบของก้อนที่ติดเนื้อเยื่อเต้านมปกติ section ควรต้องแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างก้อนกับ closest margin หรือ skin/nipple ด้วย ถ้ามีก้อนมากกว่า 1 ตำแหน่งให้ตัดเนื้อเยื่อที่อยู่ระหว่างก้อนนั้น ๆ ด้วย

ในรายที่เป็น DCIS ให้มองหาบริเวณของ invasive component อาจจำเป็นต้อง sampling มากขึ้นในบริเวณที่สงสัย invasion

- กรณีที่มีการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกไปแล้วและรายงานขอบของการผ่าตัดไม่ได้ free margin การตรวจโพรงที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดเอามะเร็งออกไป (previous biopsy cavity) ให้ตรวจดูว่ามี residual tumor หรือไม่ ถ้าพบให้ตัดบริเวณ residual tumor แต่ถ้าไม่พบให้ตัดรอบโพรงหรือเน้นบริเวณด้านที่ทราบว่าเป็น free margin

- ในการประเมินขอบของการผ่าตัด (margin status) ต้องตัดขอบด้านหลัง (deep หรือ posterior margin) อย่างน้อย 1 section

ส่วนขอบของการผ่าตัดด้านอื่น ๆ (anterior, superior, inferior, medial, lateral margins) ให้พิจารณาตัดด้านที่ใกล้รอยโรคเพิ่มเติม

- ส่วนของผิวหนังที่คลุมเต้านม ให้ตัดบริเวณที่มีรอยโรคหรือที่สงสัยว่าจะมีรอยโรค
- Nipple ให้ตัดอย่างน้อย 1 section (อาจตัดเป็น perpendicular bisection/serial section หรือ en face section ร่วมกับ perpendicular section ก็ได้)

- อาจพิจารณาตัด representative sections ของ non adipose tissue จากแต่ละ quadrant ในกรณีที่ต้องการทราบการเปลี่ยนแปลงที่อาจไม่พบด้วยตาเปล่า

- กรณีที่มีต่อมน้ำเหลืองมาด้วย ให้ดูรายละเอียดการตรวจในหัวข้อแนวทางการตรวจต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

หมายเหตุ

- ในกรณีที่ไม่ได้ตรวจเนื้อ mastectomy ภายใน 1 ชั่วโมง ให้ดูในหัวข้อการเตรียมตัวอย่างส่งส่งตรวจก่อนส่ง (หน้า 102)
- Prophylactic mastectomy ถ้าไม่พบความผิดปกติให้ตัด 1-2 sections ของ fibrous breast tissue จากแต่ละ quadrant รวมกับ 1 section จาก nipple
- Skin-sparing mastectomy ถ้าตรวจไม่พบความผิดปกติให้ตัด 2 sections ของ fibrous parenchyma ถ้าพบก้อน ให้ตัดตามวิธีการตรวจตัวอย่างเต้านมข้างต้น

การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์และการวินิจฉัยโรค (Microscopic examination and diagnosis)

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

1.1 Histologic type ตามระบบที่เป็นที่ยอมรับ เช่น WHO classification 2012 และระบบระบบที่ใช้

1.2 Grade:

- Invasive carcinoma ให้เกรดตามระบบที่เป็นที่ยอมรับ เช่น modified Bloom-Richardson grade, Nottingham histologic scoring และให้ระบบระบบที่ใช้
- Ductal carcinoma in situ: ให้บอก nuclear grade ตามระบบที่เป็นที่ยอมรับ เช่น the consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ 1997 หรือระบบระบบที่ใช้

1.3 Estimated size: Macroscopic or microscopic measurement (ดู appendix-4)

2. Lymphatic/vascular invasion ตรวจดู blood/lymphatic vessel นอกก้อนมะเร็งว่ามี invasion หรือไม่

3. Margin: Status of deep margin and other margin(s) related to tumor ให้บอกระยะห่างจากก้อนไปยัง margin ที่ใกล้ที่สุด

4. Nipple and related skin: ตรวจดูว่ามี Paget disease และ มี dermal lymphatic invasion หรือไม่ ในกรณีที่ทั่วไปถ้าพบ ให้ระบุ

ส่วนกรณีที่มีสงสัย inflammatory carcinoma ให้ระบุว่าพบหรือไม่พบ dermal lymphatic invasion

- Note:**
1. ถ้าเนื้อเยื่อมะเร็งที่ได้มีปริมาณน้อยมาก สามารถไม่ต้องระบุชนิดและเกรดของมะเร็งได้
 2. ในกรณีที่ก้อนมะเร็งมีขนาด 2 เซนติเมตร จากการตรวจด้วยตาเปล่า ควรจะต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษ เพราะมีผลต่อการ staging

3. ในรายที่มีมะเร็งหลายก้อน (multifocal/multicentric tumors), ต้องประเมินและรายงานก้อนทุกก้อน
4. หากมีรอยโรคอื่น ๆ นอกเหนือจากมะเร็งควรรายงานด้วย

แนวทางการตรวจเนื้อผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง Practical Pathological Guideline for lymph node dissection

ประเภทของการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองมี 2 แบบ ได้แก่

1. Sentinel lymph node biopsy
2. Axillary lymph node dissection

1. การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (Sentinel lymph node biopsy)

1.1. การตรวจต่อมน้ำเหลืองด้วยตาเปล่าและการตัดเนื้อลงคลับ

1.1.1. ตรวจสอบจำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด และบันทึกขนาด

1.1.2. ตัดเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองของแต่ละต่อมด้วยความหนา (section interval) ไม่เกิน 0.2 เซนติเมตร

1.1.3. การลงเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลือง

ถ้าพบรอยโรคด้วยตาเปล่า เลือกเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองที่มีรอยโรคลงคลับ 1 ชิ้น
ถ้าไม่พบรอยโรคด้วยตาเปล่า ให้ลงเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด

1.2. การตรวจวินิจฉัยต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลทางกล้องจุลทรรศน์

1.2.1. รายงานจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบมะเร็งเต้านมแพร่กระจาย และจำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด
1.2.2. รายงานขนาดของกลุ่มมะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายโดยจำแนกเป็น

Macrometastases (ขนาดมากกว่า 0.2 ซม.) และ

Micrometastases (ขนาดระหว่าง 0.02-0.2 ซม.)

1.2.3. ชิ้นเนื้อที่ตรวจ frozen section แล้วให้ตรวจ permanent section ด้วย

1.2.4. ในรายงานการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลควรมีผลของ frozen section และ permanent section

หมายเหตุ อาจมีการทำ touch imprint cytology ประกอบการวินิจฉัยร่วมกับ frozen section

2. การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (Axillary lymph node dissection)

2.1. การตรวจต่อมน้ำเหลืองด้วยตาเปล่าและการตัดเนื้อลงตลับ

2.1.1 วัดและบันทึกขนาดทั้งสามด้านของซึ้นเนื้อผ่าตัด ตรวจหาต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดรวมทั้งซึ้น เนื้อที่สงสัยว่าจะเป็นต่อมน้ำเหลือง บันทึกจำนวนและขนาด

2.1.2 ตัดแบ่งครึ่งเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลือง และเลือกใส่เนื้อเยื่อ 1 ซึ้นของแต่ละต่อมลงตลับ (ในแต่ละตลับไม่ควรลงเนื้อต่อมน้ำเหลืองเกิน 4 ต่อม)

2.2. การตรวจวินิจฉัยทางกล้องจุลทรรศน์

2.2.1. รายงานจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบเซลล์มะเร็งเต้านมแพร่กระจาย และจำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด

2.2.2. ระบุ extracapsular invasion ว่ามีหรือไม่มี

หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล ER และ PgR ของมะเร็งเต้านม

บทนำ

การตรวจ ER (Estrogen receptor) และ PgR (Progesterone receptor) โดยเทคนิค immunohistochemistry (IHC) เป็นการตรวจที่จำเป็นสำหรับการวางแผนการดูแลรักษาและการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ประชุมของสมาคมมะเร็งวิทยาแห่งชาติดิอ็อกอนอเมริกาเมื่อปี ค.ศ. 2000 ระบุว่า การตรวจ ER และ PgR จำเป็นสำหรับมะเร็งเต้านมและแนะนำให้ทำการตรวจในมะเร็งเต้านมที่วินิจฉัยใหม่ทุกราย⁽²⁰¹⁾ ทางสถิติพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีผลการตรวจเป็น ER+ และ PgR+ ร้อยละ 75-80 และ 60-70 ตามลำดับ⁽²⁰²⁻²⁰³⁾ การตรวจ immunohistochemistry เป็นวิธีตรวจหาโปรตีนที่จำเพาะโดยหลักการของการจับตัวกันอย่างจำเพาะของ antigen-antibody ในเซลล์ และใช้การติดสีเพื่อให้ตรวจสอบได้ ความถูกต้องนอกจากขึ้นกับคุณภาพของ antibody คุณภาพของการเตรียมเนื้อเยื่อและขั้นตอนการย้อมแล้ว ยังขึ้นกับการอ่านและแปลผลด้วย⁽²⁰⁴⁾ เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการอ่านผลให้ตรงกัน จึงมีความจำเป็นต้องมีหลักเกณฑ์ในการอ่านและแปลผลนี้ขึ้น

อนึ่ง นอกจากการตรวจ ER และ PgR ในชิ้นเนื้อ ยังมีการใช้วิธีตรวจนี้กับตัวอย่างทางเซลล์วิทยา และเรียกเทคนิคนี้ว่า immunocytochemistry ผลของการตรวจในตัวอย่างเซลล์วิทยาและในชิ้นเนื้อน่าจะคล้ายคลึงกันหากได้ตรวจเซลล์จำนวนมากพอในตัวอย่างทางเซลล์วิทยาให้ได้เหมือนกับในชิ้นเนื้อ ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์สากลว่าต้องมีเซลล์มะเร็งให้ตรวจจำนวนเท่าไรจึงจะมากพอ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากในกระบวนการอ่านผล มีการนับเซลล์อย่างน้อย 100 ตัว เพื่อการตรวจสอบว่ามีการติดสีหรือไม่ติดสี ดังนั้น คณะผู้เชี่ยวชาญจึงเห็นว่าอย่างน้อยควรมีเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะเหมาะสมไม่น้อยกว่า 100 ตัว ในตัวอย่างทั้งทางเซลล์วิทยาและชิ้นเนื้อที่ได้จาก core needle biopsy จึงจะถือว่าเพียงพอ

ปัจจัยที่มีผลต่อการอ่านผลให้ตรงกัน

1. Preparation and staining protocol

การทำให้เนื้อคงสภาพ (fixation) มีความสำคัญมากในการรักษาโปรตีนของเซลล์ไว้ ควรแช่ชิ้นเนื้อใน 10% neutral buffered formalin ไม่น้อยกว่า 6 ชั่วโมง แต่ไม่ควรเกิน 72 ชั่วโมง เนื้อเยื่อชิ้นใหญ่ เช่น เต้านมทั้งอัน ควรแบ่งครึ่งก่อนแช่เพื่อให้การซึมซาบของฟอร์มาลินได้ทั่วถึงชิ้นเนื้อทั้งอันโดยเร็ว ปริมาตรที่เหมาะสมของน้ำยาฟอร์มาลินต่อชิ้นเนื้อคือไม่น้อยกว่า 10:1

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

2. Artifacts

Artifacts เกิดได้ในทุกขั้นตอนตั้งแต่การผ่าตัดที่ใช้ความร้อนจนทำให้เนื้อไหม้ การคงสภาพที่ไม่สมบูรณ์ การเตรียมบล็อกและการตัดเนื้อเยื่อเป็นแผ่นบาง ตลอดจนถึงการย้อม ปัญหาของ artifacts คือดูรายละเอียดของเซลล์ไม่ได้และการติดสีอาจผิดเพี้ยนไป

การป้องกันการอ่านไม่ตรงกัน จึงแนะนำเลี่ยงการอ่านผลในบริเวณที่เนื้อเยื่อและเซลล์ไม่อยู่ในสภาพที่ดี อันเป็นผลจาก artifacts

3. Heterogeneity

เซลล์มะเร็งเต้านมอาจมีลักษณะแตกต่างกันในบริเวณต่างๆ ของก้อนได้ ทำให้บางครั้งมีการติดสีที่ไม่เป็นเอกภาพ แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อสรุปว่าเกิดจาก clone ที่แตกต่างกัน ดังนั้น การอ่านผลจึงแนะนำให้อ่านเป็นร้อยละของเซลล์มะเร็งที่ติดสี

อนึ่ง การย้อมติดสีที่ไม่สม่ำเสมอ อาจเกิดได้จากน้ำยาท้อมไม่เต็มหน้าสเมียร์ ข้อสังเกตคือการติดสีจะติดทางด้านใดด้านหนึ่งของสเมียร์ ถ้าสงสัย ควรส่งย้อมใหม่

4. Invasive and intraductal part

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

5. เกณฑ์ที่ใช้และ cut-off

เกณฑ์ทั่วไปคือ ให้ประเมินเซลล์มะเร็งที่เป็น invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏใน section โดยเลี่ยงการประเมินในบริเวณที่การรักษารูปลักษณะของเซลล์ไม่ดี สำหรับการแปลผลและการรายงานผลให้ใช้เกณฑ์ดังข้างล่างนี้

การแปลผล ER และ PgR⁽²⁰⁵⁾

ผลบวกคือมีเซลล์มะเร็งในส่วน of invasive carcinoma ที่ติดสีที่ nucleus การแปลผลใช้เกณฑ์ดังนี้

ผลบวก (Positive test)	= มีตั้งแต่ 1% ของเซลล์มะเร็งขึ้นไปที่ให้ผลบวก
ผลลบ (Negative test)	= มีน้อยกว่า 1% ของเซลล์มะเร็งที่ให้ผลบวก

หมายเหตุ การย้อมสีที่เหมาะสม เซลล์ปกติของเต้านมต้องมีการติดสีที่ nucleus บ้าง

การรายงานผล ER และ PgR

ให้รายงานผลว่า positive หรือ negative พร้อมระบุค่าประเมินร้อยละของเซลล์มะเร็งที่ทำให้ผลบวก

หลักเกณฑ์การตรวจ แปลผลและรายงานผล HER2 ของมะเร็งเต้านม

การตรวจ hormone receptor และ HER2 เป็นสิ่งที่ควรกระทำใน primary breast cancer, recurrent tumor หรือ metastatic tumor ในกรณีที่ได้ผล hormone receptor และ HER2 ให้ผลลบใน core biopsy และมีความขัดแย้งกับผลการตรวจ histopathology ควรทำการตรวจซ้ำในชิ้นเนื้อใหญ่ที่ส่งตามมา รายที่มี multiple invasive foci ควรเลือกชิ้นเนื้อที่มี largest invasive focus มาทำการตรวจ hormone receptor และ HER2

การตรวจ HER2 สามารถทำได้ 2 วิธี คือ การตรวจหา protein overexpression ด้วยวิธี Immunohistochemistry (IHC) และการตรวจหา gene amplification ด้วยวิธี in situ hybridization (ISH) โดยพบว่า gene amplification จะ correlate กับ protein expression ประมาณ 95% ส่วนที่เหลืออีก 5% พบว่า protein overexpression นั้นมีสาเหตุมาจากกระบวนการอื่น ในการตรวจ HER2 ต้องแปลผลในส่วนที่เป็น invasive carcinoma เท่านั้น

1. หลักเกณฑ์ในการแปลผล HER2 ด้วยวิธี IHC

Result	Criteria
Negative (Score 0)	No staining observed <i>or</i> Incomplete, faint/barely perceptible membrane staining in $\leq 10\%$ of invasive tumor cells
Negative (Score 1+)	Incomplete, faint/barely perceptible membrane staining in $>10\%$ of invasive tumor cells
Equivocal (Score 2+)	Incomplete and/or weak to moderate circumferential membrane staining in $>10\%$ of invasive tumor cells <i>or</i> Complete, intense, circumferential membrane staining in $\leq 10\%$ of invasive tumor cells
Positive (Score 3+)	Complete, intense, circumferential membrane staining in $>10\%$ of invasive tumor cells

การรายงานผล HER2

ให้รายงานผลว่า ‘positive’, ‘equivocal’, หรือ ‘negative’ HER2 status พร้อมทั้งระบุเกณฑ์ในการแปลผล

2. หลักเกณฑ์ในการแปลผล HER2 ด้วยวิธี ISH

Result	Criteria
Negative (not amplified)	HER2/CEP17 ratio < 2.0 AND average HER2 copy number < 4.0 signals/cell
Equivocal	HER2/CEP17 ratio < 2.0 AND average HER2 copy number \geq 4.0 but < 6.0 signals/cell
Positive (amplified)	HER2/CEP17 ratio \geq 2.0 (regardless of average HER2 copy number) <i>or</i> Average HER2 copy number \geq 6.0 signals/cell (regardless of ratio)

การรายงานผล HER2 ISH

ให้รายงานผลว่า ‘positive’, ‘equivocal’, หรือ ‘negative’ HER2 gene amplification พร้อมทั้งระบุเกณฑ์ในการแปลผล

หลักเกณฑ์การแปลผลและรายงานผล Ki-67 ของมะเร็งเต้านม

ในการวางแผนรักษามะเร็งเต้านม นอกจากการตรวจหา ER, PgR และ HER2 เพื่อใช้เป็นแนวทางในการเลือกวิธีการรักษาแล้ว ยังมีการศึกษา biomarker อื่น ๆ ที่เหมาะสมเพิ่มเติม เช่น Ki-67, p53, cyclin D, Ca15-3, p21, p27 เป็นต้น แต่ biomarker ต่าง ๆ เหล่านี้ยังไม่มีข้อสรุปว่าจำเป็นต้องตรวจในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกราย⁽²⁰⁶⁾

อย่างไรก็ตามการตรวจหา Ki-67 ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการแบ่งตัวของเซลล์ สามารถใช้ช่วยวางแผนการรักษาได้ในหลายกรณี เช่น ใช้ช่วยแยก subtype ระหว่าง luminal A และ luminal B (HER2 negative)^(207, 208) ใช้ช่วยในการตัดสินใจไม่ให้เกิดการรักษาด้วยวิธี cytotoxic neoadjuvant therapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งต่ำ หรือใช้เป็นตัวชี้วัดเพื่อยุติหรือเปลี่ยนแปลงการรักษาโดยวิธี systemic therapy เป็นต้น^(207, 209)

นอกจากนี้ Ki-67 ยังมีความสัมพันธ์กับ disease-free survival มีรายงานการศึกษาหลายฉบับที่บ่งชี้ว่า Ki-67 เป็น independent prognostic factor แต่ไม่สามารถใช้ทำนายการตอบสนองต่อการรักษา^(209, 210)

ทั้งนี้ความแม่นยำของการตรวจ Ki-67 จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยความถูกต้องแม่นยำของค่า Ki-67 จะเกิดขึ้นได้ ต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่าง เหมือน ER และ PgR ตั้งแต่การคงสภาพชิ้นเนื้ออย่างดี การย้อม immunohistochemistry อย่างถูกวิธี รวมถึงการประเมินเซลล์มะเร็งและแปลผลถูกต้องตามเกณฑ์การประเมิน⁽²⁰⁹⁾

การแปลผล Ki-67

การแปลผลใช้เกณฑ์ดังนี้

ผลบวก (Positive test) คือ เซลล์มะเร็งในส่วนของ invasive carcinoma มีการติดสีที่ nucleus

ผลลบ (Negative test) คือ ไม่พบ nucleus ของเซลล์มะเร็งติดสี

หมายเหตุ

1. การย้อมสีที่เหมาะสม เซลล์ปกติที่มีการแบ่งตัวควรมีการติดสีที่ nucleus
2. ถ้าชิ้นเนื้อมีการติดสีที่สม่ำเสมอ แนะนำให้นับอย่างน้อย 3 บริเวณด้วย high power (x40 objective) เพื่อให้ได้เซลล์มะเร็งอย่างน้อย 500-1000 เซลล์^(209, 211)

3. ถ้าชิ้นเนื้อมีการติดสีไม่สม่ำเสมอ

ในกรณีที่มีปัญหา fixation ให้ประเมินเซลล์ที่อยู่ในบริเวณที่มี fixation ดี

ในกรณีที่มี hot spot (เป็นบริเวณที่มีเซลล์ติดสีมากกว่าบริเวณอื่น) แนะนำให้นับการติดสีของเซลล์ทั้งหมดเพื่อหาค่าเฉลี่ย (overall average score)⁽²¹¹⁾

การรายงานผล Ki-67

ให้รายงานร้อยละของการติดสีของเซลล์มะเร็ง (Ki-67 proliferation index)

เอกสารอ้างอิง

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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Cody HS, 3rd. Routine contralateral breast biopsy: helpful or irrelevant? Experience in 871 patients, 1979-1993. *Ann Surg.* 1997 Apr;225(4):370-6.
13. 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.
14. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delle Donne 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. *Oncoplastic breast surgery e A guide to good practice*, Association of Breast Surgery at BASO, BAPRAS and the Training Interface Group in Breast Surgery / *EJSO* 33 (2007) S1eS23
33. การประเมินเทคโนโลยีการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรกที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ตุลาคม 2546.
34. Lee CH, Dershaw D, Kopan D, Evan P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. *JACR* 2010;7: 18-27.
35. สมใจ ชาญวิเศษ, สุเมธ รินสุรวงศ์, สมเกียรติ โพธิ์สัณฑ์ และคณะ. แนวทางการใช้เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Mammography) ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านม. *วารสารกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข*. 2545; 27: 454-462.

36. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADSTM) Fifth Edition. Reston (VA): American College of Radiology, 2013.
37. ACR Practice Guideline for the Performance of Screening and Diagnostic Mammography. American College of Radiology. Revised 2014. Available from: URL http://www.acr.org/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Screening_Mammography.pdf. Accessed on Friday 21st, August 2015.
38. 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.
39. Haagensen CD. Result with Halsted's radical mastectomy. In: Haagensen CD, ed. *Disease of the Breast*, 3rd edition. Philadelphia: WB Saunder Company, 1986: 903-932.
40. Stefanik D, Goldberg R, Byrne P, et al. Local-regional failure in patients treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J ClinOncol* 1985; 3: 660-665.
41. Arriagada R, Le MG. Adjuvant radiotherapy in breast cancer-the treatment of lymph node areas. *ActaOncol* 2000; 39: 295-305.
42. 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 ClinOncol* 1988; 6: 1107-1117.
43. 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.
44. Wallgren A, Arner O, Bergstrom J, et al. Radiation therapy in operable breast cancer: Results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 1986; 12: 533-537.
45. 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 RadiatOncolBiolPhys* 1989; 16: 629-639.
46. 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 RadiatOncolBiolPhys* 1990; 19: 1121-1124.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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. *RadiotherOncol* 1989; 14: 177-184.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. 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.
57. Perez CA, Graham ML, Taylor ME, et al. Management of Locally advanced Carcinoma of the Breast: I. Non-Inflammatory. *Cancer* 1994; 74: 453-465.
58. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, et al. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1984; 60: 1219-1225.
59. 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.
60. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, et al. Locally advanced breast cancer: Is surgery necessary ? *Breast J* 2001; 7: 131-137.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Wasserman TH, Rich KM, Drzymala RE, et al. Stereotactic irradiation. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
65. 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.
66. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992; 76: 444-449.
67. 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.
68. Kenda R, Lozza L, Zucali R. Results of irradiation in the treatment of chest wall recurrent breast cancer. *Radiat Oncol* 1992; 24 (suppl 1): S41a (abst)
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Radiation Treatment of Benign disease. In: Chao KSC, Perez CA, Brady LW, eds *Radiation Oncology Management Decisions* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Williams+Wilkins 2002: 677-688.
73. 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.
74. Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation. Results of a randomized trial. *Radiat Oncol* 1995; 36: 172-176.

75. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1143-1150.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Pignol J-P, Olivotto E, Rakovitch WE, et al. Phase II randomized study of intensity modulated radiation therapy vs. standard wedging adjuvant breast radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;66:S1.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Haffy 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.
85. 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
86. 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
87. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 1-14.
88. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
89. 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.
90. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805—16.
91. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:436-46.
92. Davidson N. Adjuvant therapies for premenopausal women with endocrine responsive disease. *Breast* 2009; 18 (suppl 1)
93. Paganì O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:107-18.

94. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer; 100 month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
95. Mouridsen H, Gilbbie-Hurder A, Mauriac L, et al. BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor positive breast cancer. *SABCS 2008*; Abstr 13.
96. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1101-08.
97. Rea D, Hasenburg A, Seynaeve C, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to tamoxifen followed by exemestane for five years: the TEAM Trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone sensitive early breast cancer. *SABCS 2009*.
98. Goss P, Ingle J, Martino S, et al. Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CTG MA 17 trial (abstract 13). *Cancer Res* 2009; 487.
99. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Laporte S, et al. *SABCS 2009*; abstr 605.
104. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer. *BMJ* 2005; 29:7485.
105. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node negative, estrogen receptor negative breast cancer: finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19:931-942.
106. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, et al. Epirubicin increase long term survival in adjuvant chemotherapy of patient with poor prognosis, node positive, early breast cancer: 10 year follow up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2686-2693.
107. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 2008; 358: 1663-1671.
108. Roche' H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-5671.
109. Jones SE, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7 year follow up of US Oncology research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177-1183.
110. Perez E, Romond E, Suman V, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2—positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32:3744-52.

111. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 21:1021-8.
112. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365:1273-83.
113. Romond E, Jeong J, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) With ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2—positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3792-9.
114. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*. 2014; 32:2159-65.
115. 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 ClinOncol* 1996;14:2197-2205
116. 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
117. Stockler M, Wilcken NRC, Gherzi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000;26:151-168
118. 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 ClinOncol* 1998;16:3439-3460.
119. 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
120. 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.
121. 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
122. 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.
123. 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.
124. 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
125. 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.
126. 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 ClinOncol* 1982;5:355-358.
127. 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 ClinOncol* 1982;5:253-259.

128. 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
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Mecklenburg RS, Lipsett MB. Disappearance of metastatic breast cancer after oophorectomy. *N Engl J Med* 1973;289:845-6.
134. Bajetta E, Celio L, Zilembo N, et al. Ovarian function suppression in premenopausal advanced breast cancer. *Tumori* 1994;80:28-32.
135. 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.
136. 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)
137. Henderson IC, Canellos Gp. Cancer of the breast: the past decade (first of two parts). *N Engl J Med* 1980;302:17-30.
138. Buzdar AU. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:291-304
139. 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
140. Pearson OH, Manni A, Arafah BM. Antiestrogen treatment of breast cancer: an overview. *Cancer Res* 1982; 42:Suppl:3424s-9s.
141. 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.
142. 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.
143. Paridaens R, Dirix L, Beex L, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative. *J Clin Oncol* 2008; 26 (30): 4883-4890.
144. 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.
145. Mouridsen H, Gershonovich 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.

146. Gibson LJ, Dawson C, Lawrence DH, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24; (1):CD003370. Epub 2007 Jan 24.
147. Howell A, Robertson JFR, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: A multinational, double blind randomized trial. *J ClinOncol* 2004; 22:1605-1613
148. Robertson J, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, et al. Activity of Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg As First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results From the FIRST Study. *J ClinOncol* 2009;4530-4535; published online on August 24, 2009.
149. 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 ClinOncol* 1996;14:2000-2011
150. Dombornowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J ClinOncol* 1998;16:453-461
151. 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 ClinOncol* 2000;18:1399-1411
152. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J ClinOncol* 2002;20(16):3386-95
153. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing After Prior Endocrine Treatment. *J ClinOncol* 2002: 3396-403
154. Di Leo A1, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Jan;106(1):djt337. Epub 2013 Dec 7.
155. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al: Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors. *J ClinOncol* 18:2234-2244, 2000
156. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J ClinOncol.* 2008 Apr 1;26(10):1664-70. Epub 2008 Mar
157. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.

162. 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.
163. 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 Cancer* 1992;28:390-394.
164. 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 ClinOncol* 1987;5:881-9.
165. 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.
166. Bergh J, Jonsson PE, Blimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *ActaOncol* 2001;40:253-281
167. 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 ClinOncol* 1995;13:1453-1458.
168. 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.
169. Perry MC, Kardinal CG, Korzun AH, et al. Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081. *J ClinOncol* 1987;5:1534-1545
170. 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 ClinOncol* 2002;20:2812-23.
171. 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.
172. 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 SocClinOncol* 1999;18:127a (abstr 485)
173. 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 SocClinOncol* 2001;20:22a (abstr 83)
174. 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 SocClinOncol* 2001;20:22a (abstr 84)
175. 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 SocClinOncol* 2001;20:42a (abstr 163)
176. 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 SocClinOncol* 2000;19:73a (abstr 282)
177. 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
178. 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 ClinOncol* 2001;19:1707-1715

179. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J ClinOncol* 1995;13:2567-74
180. Dieras V, Marty M, Tubiana N, et al. Phase II randomized study of paclitaxel vs mitomycin in advanced breast cancer. *SeminOncol* 1995;22: 33-9.
181. 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 SocClinOncol* 2004;22:5 (abstr 510).
182. 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 SocClinOncol* 2003;22:7 (abstr 25).
183. O'Shaughnessy J, Twelves, Aapro M. Treatment for Anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2002;7 (suppl 6):4-12.
184. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J ClinOncol* 1999;17:485-493.
185. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011 Mar 12; 377(9769):914-23.
186. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulinmesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J ClinOncol*. 2015 Feb 20; 33(6):594-601.
187. 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
188. Burstein HJ, Bunnell CA, Winer EP. New cytotoxic agents and schedules for advanced breast cancer. *SeminOncol* 2001;28:344-358
189. 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.
190. 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.
191. 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 ClinOncol* 1998;16:1669-1676.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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

196. 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).
197. 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.
198. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109-119.
199. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733-2743.
200. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
201. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1-26.
202. Allred DC, Brown P, Medina D. The origins of estrogen receptor alpha-positive and estrogen receptor alpha-negative human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 240-245
203. Dabbs DJ. *Breast Pathology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012
204. Sampatanukul P, Chaiwun B, Wongwaisayawan S, Suwanagool P, Vinyuvat S, Karalak A, Praditphol N, Pauksakon 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.
205. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):907-922.
206. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287-5312.
207. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-1747.
208. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736-750.
209. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. Assessment of Ki67 in breast cancer : recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(22):1656-1664.
210. Luporsi E, Andr s F, Spyrtos F et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* DOI 10.1007/s10549-011-1837-z.
211. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. *JNCI* 2011;103(22):1-9

รายนามคณะผู้จัดทำ

หนังสือ แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเต้านม

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

คณะทำงาน

1. นายแพทย์วันชัย สัตยาวุฒิพงศ์	รองอธิบดีกรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
2. นายแพทย์วีรุฒิ อิมสำราญ	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
3. นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
4. นายกมะเร็งวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
5. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
6. นายกสมาคมโรคเต้านม	นายกสมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
7. ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
8. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
9. ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
10. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน
11. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
12. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
16. ผู้อำนวยการศูนย์มหาวชิราลงกรณ ธัญบุรี	ศูนย์มหาวชิราลงกรณ ธัญบุรี	คณะทำงาน

17. แพทย์หญิงเสาวลักษณ์ ตันติเจริญสิน	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
18. นายแพทย์วิทยา ผดุงชัยโชติ	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
19. นายแพทย์ชนินทร์ อภิวานิชย์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
20. แพทย์หญิงวันเฉลิม นันทวิทิตพงศ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
21. นายแพทย์สมชาย ธนะสิทธิชัย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
22. แพทย์หญิงวิภาวี สรรพสิทธิวงศ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
23. แพทย์หญิงอรดี พัฒนะเอนก	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
24. นายเฉลิมพล แก้วน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
25. นายแพทย์ดนัย มโนรมณ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและเลขานุการ
26. นางสาวกาญจนา ทองคำ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วย เลขานุการ
27. นางสาวสุภาวดี ถาน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วย เลขานุการ

คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)

1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงมาลัย มุตตารักษ์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิไลพร โพธิสุวรรณ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
3. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงบุษณี วิบูลผลประเสริฐ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงดรุณี บุญยืนเวทวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5. ศ.คลินิกเกียรติคุณนายแพทย์กรีช โพธิสุวรรณ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
6. ศาสตราจารย์นายแพทย์พิทยภูมิ ภัทรนุภาพร	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
7. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชาญ หล่อวิทยา	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วีโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
9. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์เอกภพ สิริชัยนันท์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
10. แพทย์หญิงชีพสุมน สุทธิพิณฑะวงศ์	ผู้ทรงคุณวุฒิ กรมการแพทย์

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย (Radiologic Diagnosis)

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

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยศาสตร์ (Surgery)

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

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)

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

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร ศรีมนินทร์นิมิต | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดสวาท เกาหิวนิจ | โรงพยาบาลราชวิถี |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดิยา สิริสิงห | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |
| 4. แพทย์หญิงจรรยาพร อเอกวัลลภ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงเอื้อมแจ สุขประเสริฐ | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 6. นายแพทย์หฤษฎ์ สุวรรณศรี | โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ |

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

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