

5

แนวทาง

รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
อนุกรรมการผู้จัดทำ

รศ.นพ.ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

แนวทางการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของโลก พบบ่อยเป็นอันดับที่ 2 ของมะเร็งทั้งหมด ประมาณว่าในปี พ.ศ. 2543 มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใหม่ 1,000,000 ราย และมีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเสียชีวิต ประมาณ 375,000 ราย¹ ประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมบ่อยเป็นอันดับ 4 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมดและพบบ่อยเป็นอันดับที่ 2 ของผู้ป่วยมะเร็งในสตรี ในปี พ.ศ. 2536 พบอุบัติการณ์มะเร็งเต้านม 16.3 ต่อประชากรหญิง 1 แสนคน² และ ในปี พ.ศ. 2543 พบอุบัติการณ์มะเร็งเต้านมสูงขึ้นเป็น 17.2 ต่อประชากรหญิง 1 แสนคน³ นั่นคือ ในปี พ.ศ. 2543 ประเทศไทยจะมีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใหม่ไม่น้อยกว่า 5,000 ราย

ปัจจุบันนี้การรักษามะเร็งเต้านมให้ได้ผลสำเร็จที่ดี เป็นที่ทราบกันดีโดยทั่วไปแล้วว่า ต้องใช้การรักษาด้วยการผ่าตัด การฉายรังสี และเคมีบำบัด และ/หรือ ฮอโมนบำบัด

บทบาทการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แบ่งออกเป็นกลุ่ม ดังนี้คือ

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

1. Postmastectomy Radiotherapy

เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าการผ่าตัด modified radical mastectomy เป็นการรักษาหลักที่ถือเป็นการรักษาแบบมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น operable breast cancer⁴ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งยังคงมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดขึ้น ที่บริเวณแผลผ่าตัดบนหน้าอกและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง⁵

จากการศึกษารายงานอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence) หลังจากการทำ modified radical mastectomy พบว่าขึ้นกับ T และ N stage ที่เพิ่มขึ้น⁵⁻⁸

ส่วนตำแหน่งของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของโรคที่พบบ่อย หลังทำ MRM เป็นดังนี้⁹

Chest wall	53%
Ipsilateral supraclavicular nodes	23%
Axillary nodes	11%
Infraclavicular nodes	1%
Internal mammary nodes	1%
Multiple sites	11%

จะเห็นว่าส่วนใหญ่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำที่บริเวณ chest wall และ supraclavicular nodes ส่วนตำแหน่งอื่น ๆ พบได้น้อย นอกจากนี้สิ่งสำคัญคือ เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคแล้ว จะก่อให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์หรือความทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วย เช่น มี ulceration, bleeding, pain, arm edema หรืออาจมี brachial plexus compression และมักจะไม่สามารถควบคุมโรคได้ มีความพยายามทำผ่าตัดให้มากขึ้นเช่นการทำ radical mastectomy, extended หรือ suprарadical mastectomy พบว่าไม่สามารถลดอัตราการกำเริบของโรคเฉพาะที่ และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยก็ไม่ได้เพิ่มขึ้น แต่มีภาวะแทรกซ้อนจากการทำผ่าตัดสูงขึ้น⁵

จากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีอัตราเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วย mastectomy อย่างเดียว กับ mastectomy ร่วมกับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด L-PAM, CMF±Tamoxifen หรือ anthracycline-based chemotherapy^{6,9,10} ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยาเคมีบำบัดเสริมไม่สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ได้ แม้แต่ความพยายามในการใช้ high dose chemotherapy ร่วมกับ peripheral blood stem cell transplantation¹¹ ก็ไม่พบว่าอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่จะลดลงได้ ดังนั้นการใช้ยาเคมีบำบัดและ/หรือฮอร์โมนบำบัด ไม่สามารถลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่

รายงานการศึกษาการใช้รังสีรักษาหลังการทำผ่าตัด mastectomy พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹²⁻¹⁵ โดยจะลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคได้อย่างน้อยครั้งหนึ่งหรือสองในสามของ ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม high risk อย่างไรก็ตามแม้รังสีรักษาจะลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ได้ดี แต่ไม่พบว่ามันผลทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น

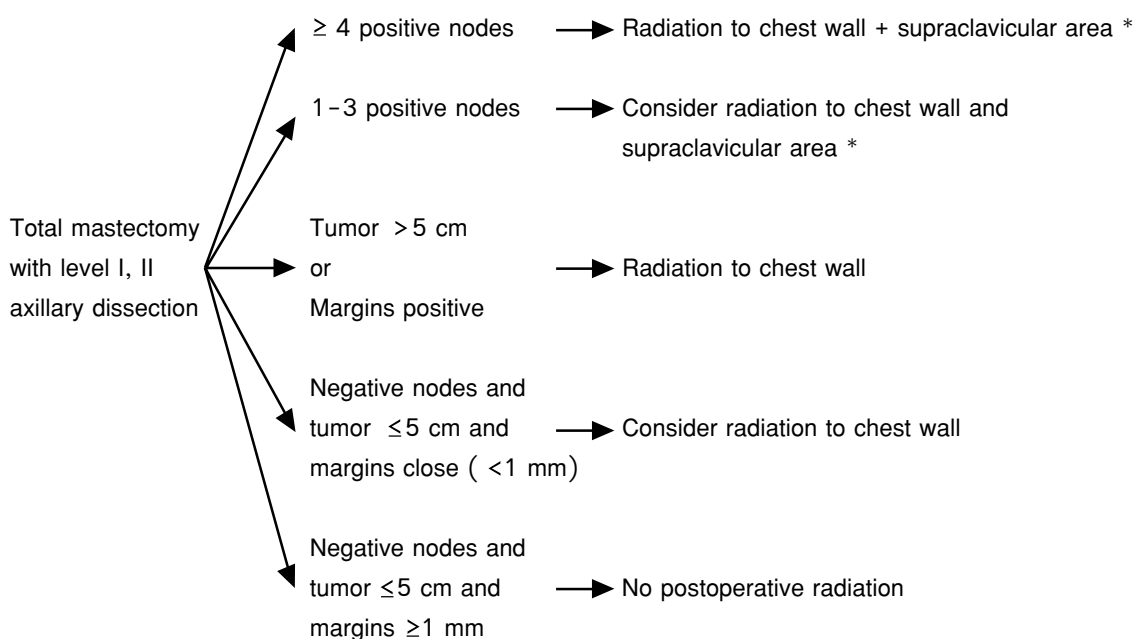
ในปัจจุบัน ข้อบ่งชี้มาตรฐานของการให้ postmastectomy radiotherapy มีดังนี้คือ

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

ข้อควรพิจารณาเพิ่มเติม : ในกรณี T2 tumor เมื่อเทียบกับขนาดเต้านมของผู้ป่วยแล้วมีขนาดใหญ่ ควรพิจารณาฉายแสงเพื่อ local control โดยเฉพาะในตำแหน่ง upper median quadrant

รายงานการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีโรคลุกลามสู่ออมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ ที่ใช้ยาเคมีบำบัด และตามด้วยการฉายรังสีหลังการทำผ่าตัด mastectomy พบว่า สามารถลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ และทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น^{16, 17}

Locoregional Treatment after Mastectomy (NCCN Guideline)



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

2. Role of Radiotherapy in Conservative Breast Surgery

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า modified radical mastectomy เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งเต้านม แต่ 20 ปีเศษที่ผ่านมา คือตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 มีการศึกษาพบว่า การผ่าตัด breast conserving surgery (BCS) ร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านม ซึ่งเรียกว่า Breast Conserving Therapy (BCS + Radiation = BCT) จะได้ผลการรักษาเท่ากับการทำ mastectomy¹⁸⁻²⁷ แต่หากทำผ่าตัด BCS อย่างเดียวโดยไม่มีการฉายรังสีที่เต้านมร่วมด้วย จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านมสูง 30-40%

อย่างไรก็ตาม ผลสำเร็จของการรักษาด้วย BCT จะต้องคำนึงถึงองค์ประกอบที่สำคัญต่าง ๆ ดังต่อไปนี้คือ

Prognostic Factors for Local Failure in BCT

1. Tumor related factor

1.1 Tumor size

ขนาดของมะเร็งปฐมภูมิ ไม่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคในเต้านม ถ้าหากผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมด (free margin) และได้รับการฉายรังสีที่เต้านมร่วมด้วย แต่ถ้าผ่าตัดมะเร็งปฐมภูมิออกโดยไม่ได้รับการฉายรังสีร่วมด้วย พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านมสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็งปฐมภูมิ¹⁹

1.2 Involvement of axillary lymph node

ภาวะการลุกลามของมะเร็งเต้านมสู่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านม

1.3 Extensive Intraductal Component (EIC)^{28, 29}

EIC positive หมายถึง ภาวะที่พบมี intraductal carcinoma component ตั้งแต่ 25% ขึ้นไปของขนาดก้อนมะเร็งปฐมภูมิ การศึกษาที่ผ่านมาพบมี EIC+ve ของก้อนมะเร็งปฐมภูมิที่ผ่าตัดออกมาได้ประมาณ 25-30% ของผู้ป่วย รายงานการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งปฐมภูมิมียภาวะของ EIC+ve จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคในเต้านมสูงกว่าผู้ป่วยที่มี EIC-ve คือ 21% และ 6% ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากผลการศึกษาอย่างละเอียดโดยพยาธิแพทย์ พบว่ามะเร็งปฐมภูมิที่มี EIC+ve จะมีรอยโรคหลงเหลืออยู่ที่เต้านมและมีรอยโรคลุกลามห่างออกไปจากตัวก้อนมะเร็งปฐมภูมิที่คล่าได้ไกลกว่ามะเร็งปฐมภูมิที่มี EIC-ve อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งปฐมภูมิมีย EIC+ve ไม่ได้เป็นข้อห้ามต่อการรักษาแบบ BCT หากการผ่าตัดมะเร็งปฐมภูมินั้นได้ negative margins และได้รับการฉายรังสีหลังผ่าตัดที่เต้านมและเพิ่มปริมาณรังสีเฉพาะที่บริเวณ tumor bed

1.4 Surgical margins²⁸⁻³¹

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รักษาแบบ BCS ภาวะของ surgical resection margins จะมีความสำคัญอย่างมากต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคในเต้านม รายงานการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านมสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มี positive surgical margin (s)

2. Patient factor

2.1 อายุ^{32, 33}

ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยพบมีโอกาสรักษาการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เต้านมหลังการรักษาด้วย BCT สูงกว่าผู้ป่วยสูงอายุ แต่อุบัติการณ์นี้ก็ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่รักษาแบบ mastectomy ทั้งนี้เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยมักจะมี large infiltrative lesion, poor / high histology grading

3. Treatment factor^{34, 35}

3.1 ระยะเวลาการเริ่มรังสีรักษา

โดยทั่ว ๆ ไป แนะนำให้เริ่มรังสีรักษา ภายใน 6 สัปดาห์ หลังการทำผ่าตัด แต่หากมีความจำเป็น ต้องให้เคมีบำบัดด้วย สามารถเริ่มรังสีรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว คือประมาณ 4-6 เดือนหลังผ่าตัด³⁶⁻³⁹

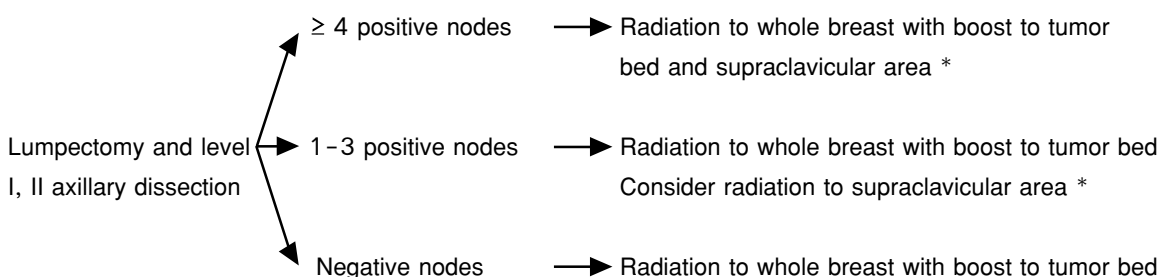
3.2 พลังงานของรังสีรักษาที่ใช้

พลังงานของรังสีที่ใช้เป็น megavoltage คือ โคมอลต์-60 หรือ 4-6 MV photon.

3.3 ปริมาณของรังสีที่ใช้

ใช้ปริมาณรังสี 45-50 Gy ใน 4 1/2 - 5 1/2 สัปดาห์ ที่เต้านม แล้วเพิ่มปริมาณรังสีเฉพาะที่บริเวณ tumor bed อีกประมาณ 10-20 Gy โดยอาจใช้ photon beam, electron beam หรือ brachytherapy ก็ได้ พบว่าหากใช้ปริมาณรังสี น้อยกว่า 850 cGy/week จะทำให้ผลของการควบคุมโรคเฉพาะที่ลดลง

Locoregional Treatment after BCS (NCCN Guideline)



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

3. Role of Radiation in Ductal Carcinoma in Situ

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

Ductal carcinoma in situ (DCIS) ในระยะเวลาที่ผ่านมาการผ่าตัด mastectomy ถือเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่เป็น palpable lesion ของ DCIS และพบมีอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ประมาณ 1-2% เท่านั้น มีโอกาสพบโรคกระจายไปสู่อวัยวะอื่น ๆ น้อยกว่า 1% แต่ถ้าทำเพียง local excision โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น high grade DCIS และมีลักษณะของ comedo necrosis ร่วมด้วย จะมีอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ได้สูงถึง 30-35% การรักษาแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีเริ่มเป็นที่นิยมและใช้กันแพร่หลายมากขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น DCIS⁴⁰⁻⁴²

จากการศึกษาของ NSABP B-17 ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบ local excision versus local excision ร่วมกับรังสีรักษา⁴¹ ในผู้ป่วย DCIS ผลการศึกษาพบว่า การให้รังสีรักษา ร่วมกับ local excision ช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังนี้คือ

Follow up	Local recurrence	
	Local excision	Local excision + RT
5 Year	16.4%	7%
8 Year	26.8%	12.1%

พบว่า comedo type necrosis และการผ่าตัดที่มี close หรือ involved surgical margins เป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญของการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่⁴⁴

ขนาดของก้อนและ margin width of resection และ pathologic classification มีความสำคัญต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ ดังที่ silverstein และคณะได้ศึกษาตัวแปรต่าง ๆ ของการกลับเป็นซ้ำของโรค ของ DCIS และสร้างเป็น Van Nuys Prognostic⁴⁵ ขึ้นดังรายละเอียดในตารางที่ 1

Prognosis of DCIS (by pathological analysis)

1. Nuclear grade is more important than architecture (growth) pattern
2. Status of surgical margin
3. Lesion size

โดย Nuclear grade แบ่งเป็น 3 กลุ่ม

- Group 1 = Non-high nuclear grade without necrosis
- Group 2 = Non-high nuclear grade with necrosis
- Group 3 = High nuclear grade with or without necrosis

ตารางที่ 1 Van Nuys Prognostic Scoring Index

Parameter	1 Point	2 Points	3 Points
Nuclear grade	Group 1	Group 2	Group 3
Margin status	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
Lesion size	≤ 15 mm	16-40 mm	≥ 41 mm

Final Score

- | | | | |
|--------------|-------|------------|-----------|
| 3 - 4 points | 3.8% | Recurrence | at 8 year |
| 5 - 7 points | 11.1% | Recurrence | at 8 year |
| 8 - 9 points | 26.5% | Recurrence | at 8 year |

จะเห็นว่าผู้ป่วยที่มี final score รวม ตั้งแต่ 5 points ขึ้นไป ควรพิจารณาฉายรังสีหลังผ่าตัด local excision.

นอกจากนี้การศึกษาของ NSABP B-24⁴³ พบว่าการใช้ยาฮอร์โมน antiestrogen (tamoxifen) ร่วมกับการฉายรังสีหลังการทำ local excision ในผู้ป่วย DCIS จะเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้มากขึ้น ลดอุบัติการณ์เกิด local recurrence ที่เป็น invasive cancer ในเต้านมข้างเดิม และลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมของอีกข้างลงได้ด้วย

4. Role of Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer⁴⁶⁻⁴⁸

คำว่า locally advanced breast cancer อาจมีผู้ให้คำนิยามแตกต่างกันไป แต่โดยรวมมักจะหมายความถึงภาวะต่อไปนี้

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

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

พบว่าการใช้ neoadjuvant chemotherapy จะมีการตอบสนองของมะเร็งปฐมภูมิ 63-97% สำหรับการให้รังสีรักษาจะต้องให้รังสีที่เต้านมและต่อมน้ำเหลืองรอบข้างเสมอ

หากหลังจากการให้ยาเคมีบำบัดแล้วยังไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาให้รังสีปริมาณสูงที่เต้านมและต่อมน้ำเหลืองรอบข้าง⁴⁹