6

แนวทาง การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด และ/หรือยาฮอร์โมน

มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย
คณะอนุกรรมการผู้จัดทำ

นพ.วิเชียร ศรีมุนินทร์นิมิต
พญ.สุดสวาท เลาหวินิจ
พญ.ธิติยา สิริสิงห
นพ.กสานติ์ สีตลารมณ์
พญ.สาวิตรี เมาฬีกุลไพโรจน์
นพ.ณรงค์ กีรติวิทยานันท์
พญ.จารุวรรณ เอกวัลลภ

แนวทางการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดและ / หรือยาฮอร์โมน

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองในหญิงไทยและเป็นสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสามรองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอด ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจาย แม้จะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่การรักษาด้วยฮอร์โมนและยาเคมีบำบัดก็ให้ผลดีมาก สามารถบรรเทาอาการจากโรคลงได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ช่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดี และมีชีวิตรอดอยู่ได้นานกว่ากลุ่มที่รักษาตามอาการ ปัจจุบันมียาใหม่เข้ามาให้เลือกใช้มากมายหลายชนิด และส่วนมากมีราคาแพง ทางมะเร็งวิทยาสมาคมฯ จึงได้เสนอแนวทางการรักษา เพื่อให้เกิดความคุ้มค่าในการรักษาสูงสุดเท่าที่พึงกระทำได้ไว้ในแนวทางนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อให้แพทย์ใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้อย่างเหมาะสม มีคุณภาพและมีประสิทธิผล ลดความสิ้นเปลืองทรัพยากร การปฏิบัติตามแนวทางการรักษานี้ควรเป็นไปโดยความสมัครใจของแพทย์ผู้รักษา และไม่จำเป็นต้องยึดแนวทางเวชปฏิบัตินี้เป็นแนวทางที่ตายตัวแนวทางเดียว แพทย์ผู้ดูแลอาจพิจารณาเลือกวิธีรักษาอื่น ๆ ได้ตามความเหมาะสมในคนไข้แต่ละราย

คุณภาพของหลักฐาน (Quality or strength of evidence)

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

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

ระดับ C หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก systematic review ของ descriptive studies

ระดับ D หมายถึงหลักฐานที่ได้จากความเห็นหรือฉันทามติ (consensus) ของผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจากไม่มีหลักฐานจากผลงานการวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับเรื่องนั้นๆ

ระดับคำแนะนำ (Grade of recommendation)

- **1A** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง คำแนะนำดังกล่าวสามารถนำไปใช้ได้กับผู้ป่วยส่วนมากในแทบทุกสถานการณ์
- **1B** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง คำแนะนำดังกล่าวควรจะนำไปใช้กับผู้ป่วยส่วนมากได้
- **1C** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง คำแนะนำดังกล่าวน่าจะนำไปใช้กับผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้
- **1D** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับต่ำ หากไม่จำเป็น ไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้
- **OA** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมจะปฏิบัติตามคำแนะนำดังกล่าวหรือไม่ ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ
- **OB** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง หากไม่จำเป็นไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้
- **OC** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับต่ำ หากไม่จำเป็นไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้
- **OD** ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับต่ำ หากไม่จำเป็นไม่ควรนำคำแนะนำดังกล่าวไปใช้

แนวทางการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาฮอร์โมนและ / หรือยาเคมีบำบัด (Adjuvant systemic therapy)

จุดประสงค์ของการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมระยะแรก คือการรักษาเพื่อเพิ่มอัตราการหายขาด เพิ่มระยะเวลาการปลอดโรคและระยะเวลาของการมีชีวิตอยู่ การรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมระยะแรก คือการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเรียบร้อยแล้วและไม่มีก้อนมะเร็งเหลือตกค้าง การใช้ยาต่าง ๆ เพื่อรักษาเสริมจึงจำเป็นต้องพิจารณาถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับในอนาคตเปรียบเทียบกับผลข้างเคียงของยาที่จะเกิดขึ้น บทบาทของการรักษาเสริมด้วยยาฮอร์โมนและ / หรือยาเคมีบำบัดมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยกรณีต่อไปนี้

ผู้ป่วยที่ยังไม่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค ความเสี่ยงของผู้ป่วยกลุ่มนี้ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ยังไม่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลือง[1]

Risk Category	Endocrine-Responsive Disease*	Endocrine-Nonresponsive Disease*
Minimal risk	ER and/or PgR expressed, and all of the following features: pT ≤2 cm, and Histologic and/or nuclear grade 1 and Age ≥35 years	Not applicable
Average risk	ER and/or PgR expressed, and at least one of the following features: pT > 2 cm, or Histologic and/or nuclear grade 2-3, or Age < 35 years	ER and PgR absent

Abbreviations: ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; pT, pathologic tumor size of the invasive component.

*การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาฮอร์โมนมีความสัมพันธ์กับ expression ของ ER และ PgR ในเซลล์มะเร็ง ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงระดับของ expression ของ ER และ PgR ที่จะแยกว่าโรคจะตอบสนองหรือไม่ตอบสนองต่อยาฮอร์โมน โดยทั่วไปได้ยึดกันเป็นสากลว่า การย้อมติด ER หรือ PgR **โดยวิธี immunohistochemistry ที่ระดับตั้งแต่ 10% ขึ้นไปในเซลล์มะเร็ง**เป็นระดับที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาฮอร์โมน (endocrine responsiveness) และการย้อมไม่ติดทั้ง ER และ PgR บ่งบอกว่าเป็นโรคที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาฮอร์โมน (endocrine nonresponsiveness)

ในการพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมน สำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่มีการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง สามารถแยกผู้ป่วยตามสถานภาพของประจำเดือน และ hormone receptors ดังต่อไปนี้

Patient group	Minimal risk	Average risk
Premenopausal, ER or PgR positive	Tamoxifen หรือไม่ต้องให้การรักษาเสริม ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A	Chemotherapy ตามด้วย tamoxifen ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A Ovarian ablation plus tamoxifen ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A
Premenopausal, ER and PgR negative	N/A	Chemotherapy ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A
Postmenopausal, ER or PgR positive	Tamoxifen หรือไม่ต้องให้การรักษาเสริม ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A	Tamoxifen อย่างเดียว หรือ Chemotherapy ตามด้วย Tamoxifen* ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A
Postmenopausal, ER and PR negative	N/A	Chemotherapy ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A
>70 years of age	ไม่ต้องให้การรักษาเสริม หรือให้ tamoxifen ถ้า ER or PgR positive ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน C	Tamoxifen หรือพิจารณาให้ chemotherapy ถ้า ER or PgR negative ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน C

*การพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับยาฮอร์โมนในกรณีนี้ ให้ประโยชน์เพิ่มเติมจากการให้การรักษาด้วยยาฮอร์โมนเพียงอย่างเดียว แต่เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคไม่สูงมากนัก เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ อายุ ผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด สถานภาพทางเศรษฐกิจ และสังคม และความต้องการของผู้ป่วยแต่ละราย อาจจะมีความเหมาะสมที่จะรักษาเสริมด้วยยาฮอร์โมนเพียงอย่างเดียว

สำหรับผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังต่อมน้ำเหลือง พิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด หรือยาฮอร์โมน ดังต่อไปนี้

Patient group	Treatment
Premenopausal, ER or PgR positive	Chemotherapy ตามด้วย tamoxifen หรือ ovarian ablation plus tamoxifen* ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A
Premenopausal, ER and PgR negative	Chemotherapy ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A
Postmenopausal, ER or PgR positive	Chemotherapy ตามด้วย tamoxifen หรือ tamoxifen อย่างเดียว ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A
Postmenopausal, ER and PgR negative	Chemotherapy ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน A
> 70 years of age	Tamoxifen อย่างเดียว หรือพิจารณา chemotherapy ถ้า hormone receptors negative ระดับคำแนะนำ 1 คุณภาพหลักฐาน C

* ดูคำอธิบายรายละเอียดในหัวข้อ 1.2.1

1. Adjuvant hormone therapy

การเลือกใช้ฮอร์โมนในการรักษาเสริมสำหรับมะเร็งเต้านมนั้น ผู้ป่วยควรมี hormone receptors ได้แก่ estrogen receptor (ER) และ / หรือ progesterone receptor (PgR) เป็นผลบวก สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ทราบผล ER และ PgR อาจจะพิจารณาให้ฮอร์โมนเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 50 ปี หรืออยู่ในวัยหมดประจำเดือน

การรักษาเสริมด้วยฮอร์โมน tamoxifen เป็นยาที่ใช้มายาวนานและมีข้อมูลมาก ส่วน ovarian ablation (โดยการฉายรังสีรักษาที่รังไข่หรือการผ่าตัด) เป็นวิธีการรักษาด้วยฮอร์โมนที่นำมาใช้ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน ปัจจุบันนี้มีการนำเอายาฮอร์โมนใหม่ ๆ เช่น selective estrogen receptor modulators (SERMs) และ aromatase inhibitors มาศึกษาดูประสิทธิภาพในการรักษาเสริมด้วยฮอร์โมนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก แต่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาอยู่ ซึ่งข้อมูลยังมีน้อย ดังนั้นจึงจะกล่าวถึงการรักษาเสริมด้วยยา tamoxifen และ ovarian ablation และข้อมูลที่มีจำกัดของยากลุ่ม aromatase inhibitors

1.1 Tamoxifen

1.1.1 ผู้ป่วยที่มี hormone receptor เป็นผลบวกหรือไม่ทราบผล hormone receptor พบว่าการให้ tamoxifen เป็นการรักษาเสริมนาน 5 ปี สามารถลด อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคและอัตราตายได้ 47% และ 26% ตามลำดับ[(2)] จึงแนะนำให้ใช้เป็นการรักษาเสริม ในผู้ป่วยที่มี hormone receptor เป็นผลบวก

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

1.1.2 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและ hormone receptor เป็นผลลบ พบว่าการให้ tamoxifen ไม่มีประโยชน์ จากการศึกษาแบบ randomized controlled trials ในผู้ป่วย high risk และ node negative ซึ่งรักษาด้วย chemotherapy $\pm$ tamoxifen พบว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen มี 5-year disease-free survival ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ tamoxifen (83% vs 86%)[3] จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

1.1.3 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและ hormone receptor เป็นผลบวก พบว่าการให้ tamoxifen นาน 5 ปีในผู้ป่วยทั้ง node negative หรือ node positive สามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดที่ 10 ปี เท่ากับ 5.6% และ 10.9% ตามลำดับ[2] จึงแนะนำให้ใช้ tamoxifen เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

1.1.4 ขนาดยา tamoxifen และระยะเวลาที่ใช้

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

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน : ระดับ A

1.1.5 การให้ฮอร์โมนร่วมกับเคมีบำบัด

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี hormone receptors เป็นบวก หลังจากที่ได้รับ adjuvant chemotherapy แล้ว ควรให้ tamoxifen รักษาเสริมด้วย[7,8]

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน : ระดับ A

1.2. Ovarian ablation

Ovarian ablation เป็นการรักษาด้วยฮอร์โมนอีกวิธีหนึ่งโดยการหยุดการทำงานของรังไข่ เพื่อลดระดับ estrogen ในร่างกายด้วยการผ่าตัดรังไข่ออกหรือฉายรังสีที่รังไข่ หรือโดยการรักษาด้วยยา gonadrotropin-releasing hormone (GnRH) หรือ luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) วิธีหลังนี้ เรียกว่า medical ovarian ablation ซึ่งข้อมูล ยังมีไม่มากพอ ดังนั้น ovarian ablation ที่เป็นวิธีมาตรฐานคือ การผ่าตัดหรือฉายรังสีรักษาที่รังไข่

Ovarian ablation ได้ถูกนำมาใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือผู้ป่วยที่มี อายุน้อยกว่า 50 ปี เนื่องจากการศึกษา randomized controlled trials ในผู้ป่วยหญิงอายุ > 50 ปี พบว่าการทำ ovarian ablation ไม่มีผลทำให้ recurrence free survival และ overall survival เพิ่มขึ้น[9] ขณะที่การทำ ovarian ablation ในผู้ป่วย วัยก่อนหมดประจำเดือน สามารถลดอัตราการตายได้ 6.3% หลังจากติดตามผู้ป่วยนาน 15 ปี[9] ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วยอาจมีผลทางอ้อมไปยับยั้งการทำงานของรังไข่ แนวทางการใช้ ovarian ablation ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีดังนี้

1.2.1. ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่ hormone receptors เป็นผลบวกและไม่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย การทำ ovarian ablation สามารถลดอัตราการกลับมาของโรค 12.2% ที่ 10 ปี และ 13.3% ที่ 15 ปี และอัตราตายลดลง 8.3% ที่ 10 ปี และ 10.4 % ที่ 15 ปี[10] นอกจากนั้นยังมีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาเสริม ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดด้วย cyclophosphamide / methotrexate / 5-FU (CMF) กับ ovarian ablation (โดยการผ่าตัด หรือการฉายรังสี) ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มี hormone receptors เป็นผลบวก พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการอยู่รอดไม่แตกต่างกัน[11] การศึกษาในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและกำลังจะหมดประจำเดือน (perimenopausal) โดยการให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (CMF regimen) เปรียบเทียบกับ ovarian ablation ร่วมกับการให้ยา tamoxifen ก็พบว่าอัตราการอยู่รอดทั้ง disease-free และ overall survival ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันเช่นกัน[12] ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ ovarian ablation อย่างเดียว หรือร่วมกับยา tamoxifen ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มี hormone receptors เป็นผลบวก และผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน : ระดับ A

1.2.2. ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนและได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วยจากการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยสองกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด CMFP ± surgical oophorectomy พบว่ากลุ่มที่ได้ oophorectomy ร่วมด้วย ไม่ได้มีอัตราการอยู่รอดเพิ่มขึ้น[13] จึงไม่แนะนำให้ใช้ ovarian ablation ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพหลักฐาน : ระดับ A

1.3 Aromatase inhibitors

ปัจจุบันข้อมูลของการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยยากลุ่ม aromatase inhibitors ที่มีการรายงานและตีพิมพ์ ได้แก่ ข้อมูลเบื้องต้นของกลุ่ม ATAC Trialists[14] ที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา anastrozole เปรียบเทียบกับยา anastrozole ร่วมกับยา tamoxifen และเปรียบเทียบกับยา tamoxifen อย่างเดียว ในการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยหลังหมดประจำเดือนทั้งในกลุ่มที่มีและไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองจำนวน9366 คน พบว่าหลังจากที่ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 33.3 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา anastrozole มี disease-free survival ที่ 3 ปี เท่ากับ 89.7% เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา tamoxifen 87.4% [hazard ratio 0.83 (95% CI 0.71-0.967), p= 0.013] อัตราการเกิดมะเร็งเต้านมข้างตรงข้ามในกลุ่มที่ได้รับ anastrozole ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ tamoxifen อย่างมีนัยสำคัญ (odd ratio 0.42) อย่างไรก็ตามเนื่องจากระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามผู้ป่วยยังค่อนข้างสั้น ข้อมูลเรื่อง overall survival จึงยังไม่สมบูรณ์ นอกจากนี้คณะกรรมการ Technology assessment ของ American Society of Clinical Oncology ได้สรุปว่าผลการศึกษาของ ATAC Trialists ยังไม่เพียงพอที่จะเปลี่ยนแปลงการรักษาเสริมมาตรฐานด้วยยา tamoxifen เป็นยาอื่น จำเป็นต้องติดตามผลการศึกษาของกลุ่มนี้ในระยะยาวต่อไป[15, 16]

ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors ในการรักษาเสริมด้วยฮอร์โมนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในวัยหลังหมดประจำเดือนที่มี hormone receptors เป็นผลบวก ยกเว้นว่าผู้ป่วยไม่สามารถรับยา tamoxifen ได้เนื่องจากมีผลข้างเคียงที่รุนแรง หรือมีข้อห้ามต่อการใช้ยา tamoxifen ได้แก่ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial cancer) หรือมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism)

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 0

คุณภาพหลักฐาน : ระดับ A

2. Adjuvant chemotherapy

การใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก พบว่ามีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านม โดยไม่ขึ้นกับระยะของโรคว่าจะเป็นระยะ node negative หรือ node positive วัยของผู้ป่วยว่าจะเป็นวัยก่อนหรือหลังหมดประจำเดือน และสถานภาพของ hormone receptors ในก้อนมะเร็งว่าเป็นผลบวกหรือผลลบ ข้อมูลดังกล่าวได้มาจาก meta-analysis โดย Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ในปี ค.ศ. 1995[17] ซึ่งวิเคราะห์ข้อมูลที่รวบรวมจากการศึกษาทั้งหมด 47 การศึกษาที่เปรียบเทียบ แบบสุ่มตัวอย่างระหว่างการให้ combination chemotherapy และการไม่ให้ chemotherapy พบว่า adjuvant chemotherapy สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำของมะเร็ง (reduction in annual odds of recurrence) = 23.5% และลดความเสี่ยงของการตายจากมะเร็ง (reduction in annual odds of death) = 15% นอกจาก meta-analysis ข้างต้นยังมีข้อมูลจาก randomized controlled trials อีก 4 การศึกษา[18-21] ซึ่งสนับสนุนว่าการให้ adjuvant chemotherapy เพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด ทั้ง disease-free survival และ overall survival ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

2.1 แนะนำการให้ adjuvant chemotherapy ในส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกภายหลังการผ่าตัด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี node positive tumor หรือผู้ป่วยที่มี node negative tumor ที่จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ดังที่ได้กล่าวถึงในตารางที่ 1

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ข้อมูลของการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy มีจำกัดที่จะสรุปได้ว่า การรักษาดังกล่าวมีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด (overall survival)[17] ผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะได้รับประโยชน์จากการได้รับ adjuvant chemotherapy คล้ายคลึงกับในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 70 ปี อย่างไรก็ตาม ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ให้ในขนาดมาตรฐานที่แนะนำ[20] รวมทั้งภาวะหรือโรคอื่นๆนอกจากมะเร็งที่อาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยในวัยนี้ร่วมด้วยในการพิจารณาการแนะนำการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ C

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

ข้อมูลจาก meta-analysis โดย EBCTCG[17] พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดโดยใช้ยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปเป็นจำนวน 4-6 ครั้ง หรือเป็นระยะเวลา 3-6 เดือนเพียงพอในแง่การเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก การเลือกใช้ยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยยากลุ่ม anthracyclines ได้แก่ doxorubicin, epirubicin สามารถเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาเคมีบำบัดที่ไม่มียากลุ่ม anthracyclines อยู่ด้วย โดย anthracycline-containing regimens สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำของมะเร็ง (reduction in annual odds of recurrence) = 12% และลดความเสี่ยงของการตายจากมะเร็ง (reduction in annual odds of death) = 11% เมื่อเปรียบเทียบกับ nonanthracycline-containing regimens[17]

2.2 ยาเคมีบำบัดที่ถือเป็นมาตรฐานของ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

2.2.1 cyclophosphamide / methotrexate / 5-fluorouracil x 6 cycles (CMF, preferably oral regimen)[22]

cyclophophamide	100 mg/m^2/day PO day 1-14 q 28 days
methotrexate	40 mg/m^2 IV day 1 and day 8 q 28 days
5-fluorouracil	600 mg/m^2 IV day 1 and day 8 q 28 days

2.2.2 doxorubicin / cyclophophamide x 4 cycles (AC)[23]

doxorubicin	60 mg/m^2 IV day 1 q 21 days
cyclophosphamide	600 mg/m^2 IV day 1 q 21 days

2.2.3 cyclophosphamide / doxorubicin / 5-fluorouracil x 6 cycles (CAF)[24]

cyclophosphamide	500 mg/m^2 IV day 1 q 21 days
doxorubicin	50 mg/m^2 IV day 1 q 21 days
5-fluorouracil	500 mg/m^2 IV day 1 q 21 days

2.2.4 cyclophosphamide / epirubicin / 5-fluorouracil x 6 cycles (CEF)[25]

cyclophosphamide	75 mg/m^2/day PO day 1-14 q 28 days
epirubicin	60 mg/m^2 IV day 1 and day 8 q 28 days
5-fluorouracil	500 mg/m IV day 1 and day 8 q 28 days

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

การเพิ่มขนาดของยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูงกว่าขนาดมาตรฐานทั้ง cyclophosphamide (ในขนาดที่มากกว่า 600 mg/m^2/cycle)[26,27] หรือ doxorubicin (ในขนาดที่มากกว่า 60 mg/m^2/cycle)[28] ร่วมกับการใช้ granulocyte-colony sitmulating factor (G-CSF) พบว่าไม่ช่วยเพิ่มทั้ง disease-free survival และ overall survival

2.3 ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูงกว่าขนาดมาตรฐานในการให้ adjuvant chemotherapy

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

การให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการใช้ bone marrow transplantation หรือ stem cell support ใน adjuvant setting ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดเป็นซ้ำของมะเร็ง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ axillary nodes ตั้งแต่ 10 nodes ขึ้นไป จากการศึกษาของ randomized controlled trials 3 การศึกษา[29-31] พบว่าไม่ช่วยเพิ่มทั้ง disease-free survival และ overall survival มีการศึกษาเพียงรายเดียว[32] ซึ่งเป็น randomized controlled trial ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ axillary nodes ตั้งแต่ 4 nodes ขึ้นไป พบว่าไม่มีความแตกต่างของทั้ง relapse-free survival และ overall survival ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดมาตรฐาน และในขนาดสูงร่วมกับการใช้ stem cell rescue แต่ใน planned subgroup analyses ในการศึกษานี้ พบว่า การใช้ high-dose chemotherapy with stem cell rescue มีแนวโน้มที่จะช่วยเพิ่ม relapse-free survival ในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ axillary nodes ตั้งแต่ 10 nodes ขึ้นไป ($p = 0.05$)

2.4 ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการใช้ bone marrow transplantation หรือ stem cell support ในการให้ adjuvant chemotherapy

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

การใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes ได้แก่ paclitaxel, docetaxel ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดที่ได้ผลดีในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายสำหรับใน adjuvant setting **ในปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษาของ randomized controlled trials 3 การศึกษาที่ศึกษาถึงการให้ adjuvant taxanes เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง** ดังนี้

1. การศึกษาของกลุ่ม Cancer And Leukemia Group B (CALGB 9344)[28] ที่รายงานข้อมูลหลังสุดว่าการให้ adjuvant paclitaxel x 4 cycles หลังจากที่ให้ AC regimen มีผลช่วยเพิ่ม disease-free survival และ overall survival ที่ 5 ปี เท่ากับ 5% และ 3% ตามลำดับ และประโยชน์ที่ได้รับจากการให้ paclitaxel มีอยู่เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มี hormone receptors เป็นผลลบและไม่ได้รับยา tamoxifen ร่วมด้วย

2. การศึกษาของกลุ่ม National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-28) ที่รายงานข้อมูลล่าสุด[33] หลังจากที่มีระยะเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (median follow-up) ถึง 67 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ adjuvant paclitaxel x 4 cycles ภายหลังจากที่ได้รับ AC regimen มี disease-free survival ที่ดีกว่า (76% vs. 72%) แต่ยังไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของ overall survival

3. การศึกษาของกลุ่ม Breast Cancer International Research Group (BCIRG 001)[34] ที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ docetaxel / doxorubicin / cyclophosphomide (TAC) กับ 5-FU / doxorubicin / cyclophosphamide (FAC) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ TAC มี disease-free survival ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (risk ratio 0.68, p = 0.001) ทั้งในกลุ่มที่มี ER เป็นผลบวกและเป็นผลลบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี node positive 1-3 nodes พบว่ามี disease-free และ overall survival ที่ดีกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มี node positive > 4 nodes นอกจากนี้ **TAC regimen ยังมีผลข้างเคียงมากกว่า FAC ในด้าน febrile neutropenia ซึ่งสูงถึง 24% แม้ว่าจะมีการใช้ prophylactic antibiotic ในกลุ่มที่ได้ TAC regimen**

2.5.1 ไม่สามารถแนะนำให้ใช้ taxane เป็นมาตรฐานในการให้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองทุกราย แต่อาจพิจารณาในผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงสูงจากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น

ระดับคำแนะนำ : ระดับ O

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

2.5.2 ไม่แนะนำให้ใช้ taxane เป็น adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลสนับสนุน

ในระยะหลังได้มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ของกลุ่ม Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9741)[35] ถึงการให้ยาเคมีบำบัดในลักษณะที่เพิ่ม dose density โดยให้ยาในระยะห่างที่สั้นกว่า คือทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับการใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองเปรียบเทียบกับการให้ยาในระยะห่างมาตรฐาน คือ ทุก 3 สัปดาห์ จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าที่ระยะเฉลี่ยของการติดตามผู้ป่วย (median follow-up) ที่ 3 ปี ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุก 2 สัปดาห์ มี disease-free survival และ overall survival ที่ดีกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุก 3 สัปดาห์ (risk ratio = 0.74 และ 0.69 ตาม ลำดับ) อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้ยังอยู่ในระหว่างการติดตามผลในระยะต้น ซึ่งจะต้องติดตามผลในระยะยาวต่อไป และต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นอย่างมากจากการใช้ G-CSF ร่วมด้วยในการที่จะแนะนำการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย

2.6 ไม่สามารถแนะนำการให้ adjuvant chemotherapy ในลักษณะที่เพิ่ม dose density เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

ระดับคำแนะนำ : ระดับ O

คุณภาพหลักฐาน : ระดับ A

เอกสารอ้างอิง

1. Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary treatment of early breast cancer. J Clin Oncol 2003 ; 21: 3357-3365
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451-1467.
3. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. CMF versus CAF +/- tamoxifen in high-risk node negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: update of tamoxifen results. Breast Cancer Res Treat 1999; 57: 25-31.
4. Bratherton C, Brown C, Buchanan R et al. A comparison of two doses tamoxifen (Nolvadex) in postmenopausal women with advanced breast cancer: 10mg bd versus 20mg bd. Br J Cancer 1984; 50: 199-205.
5. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1529-1542.
6. Swain SM. Tamoxifen: the long and short of it. J Natl Cancer Inst 1996; 88 : 1510-1512.
7. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 979-989.
8. Matti S. Aapro. Adjuvant therapy of primary breast cancer: A review of key findings from the 7th international conference, St Gallen, February 2001. The Oncologist 2001; 6: 376-385.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Lancet 1996; 348: 1189-1196.
10. Pritchard K. Best type of endocrine treatments. Breast 2001; 10 : S9-S21.
11. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. Lancet 1993; 341: 1293-1298.
12. Boccardo F, Rubagotti A, Amorosa D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouraciol versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18: 2718-2727.
13. Ludwig Breast Cancer Study Group. Chemotherapy with or without oophorectomy in high-risk premenopausal patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 1985; 3: 1059-1067.
14. The ATAC Trialists' Group. Arimidex, tamoxifen alone or in combination: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. Lancet 2002; 359: 2131-2139.
15. Winer E, Hudis C, Burstein H, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2002. J Clin Oncol 2002; 20: 3317-3327.
16. Winer E, Hudis C, Burstein H, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment working group update: use of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. J Clin Oncol 2003; 21: 2597-2599.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 1998; 352:930-942.
18. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. J Clin Oncol 1990; 8:1005-1018.
19. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysisan intergroup study. J Clin Oncol 1998; 16:3486-3492.
20. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. J Clin Oncol 1996; 14: 1982-1992.

21. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1673-1682.
22. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995; 332: 901-906.
23. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and flourouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results of the NSABP B-15. J Clin Oncol 1990; 8: 1483-1496.
24. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of intergroup trial INT 0102. Proc ASCO 1998; 17: 1a(abst 2).
25. Levine MN, Bramwell VH, et al. for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2651-2658.
26. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol 1997; 15: 1858-1869.
27. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. J Clin Oncol 1999; 17: 3374-3388.
28. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 976-983.
29. Peters W, Rosner G, Vredenburgh, et al. A prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes: preliminary results of CALGB 9082 /SWOG 9114/NCIC MA-13. Proc ASCO 1999; 18: 1a(abstr 2).
30. Bergh J, Wiklund T, Elikstein B, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 1384-1391.
31. Tallman M, Gray R, Robert N, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. N Engl J Med 2003; 349: 17-26.
32. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex L, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. N Engl J Med 2003; 349: 7-16.
33. Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel (T) following doxorubicin / cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. Proc ASCO 2003; 22: abstr 12.
34. NabholtzJ, Pienkowski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: Interim analysis of the BCIRG 001 study. Proc ASCO 2002; 21: 36a (abstr 141).
35. Citron M, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized trial of does-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741 / Cancer and Leukemia Group B trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21: 1431-1439.

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ในปัจจุบัน จุดประสงค์ของการรักษาเพื่อรักษาอาการที่เกิดจากมะเร็ง ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นและมีชีวิตยืนยาวขึ้น ดังนั้นในการรักษาจึงต้องพิจารณาระหว่างประโยชน์ที่ได้รับกับผลข้างเคียงตลอดจนค่าใช้จ่ายของการรักษา

แนวทางการรักษามี 3 วิธีคือ การให้ฮอร์โมน การให้ยาเคมีบำบัด และการให้ trastuzumab ไม่มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ฮอร์โมนหรือเคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาเพียงตามอาการ แต่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จะมีชีวิตยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา[1]

I. การรักษาด้วยฮอร์โมน

1. ควรใช้ฮอร์โมนในการรักษาในกรณีที่

1.1 มีผล Estrogen receptor (ER) และ / หรือ Progesterone receptor (PR) เป็นผลบวกและมะเร็งยังไม่แพร่กระจายไปอวัยวะภายใน ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว
เช่น extensive liver metastasis หรือ pulmonary lymphangitic spread หรือ brain metastasis เป็นต้น

1.2 กรณีที่ไม่ทราบผล ER และ PR จะพิจารณาให้ฮอร์โมนเมื่อ

1.2.1 ระยะปลอดโรค (disease-free interval) นานเกิน 2 ปี

1.2.2 ตำแหน่งของการแพร่กระจายไม่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตโดยรวดเร็ว เช่น ต่อมน้ำเหลือง เนื้อเยื่อผิวหนัง กระดูก เยื่อหุ้มปอด เป็นต้น

1.2.3 อายุมากกว่า 50 ปี หรือ วัยหมดประจำเดือน

1.2.4 เคยตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนมาก่อน

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

การตอบสนองต่อฮอร์โมนจะขึ้นอยู่กับผลของ ER และ/หรือPgR[2] โดยผู้ป่วยที่มีทั้ง ER และ PR เป็นผลบวก มีโอกาสตอบสนองต่อฮอร์โมนประมาณ 50%-70% ในกรณีที่ ER หรือ PR เป็นผลบวกมีการตอบสนอง 33% แต่ในกรณีที่ ER และ PR เป็นผลลบมีการตอบสนองเพียง 5%-10%

การตอบสนองต่อฮอร์โมนทั้งในวัยเจริญพันธุ์และวัยหมดประจำเดือนอยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกัน

2. การใช้ฮอร์โมนรักษา ควรให้ครั้งละชนิดต่อกัน ไม่ควรให้หลายชนิดพร้อมกัน

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

มีข้อมูลบ่งชี้ว่าการให้ฮอร์โมนหลายตัวพร้อมกันไม่ได้ทำให้มีชีวิตยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ฮอร์โมนตัวเดียว[3-14] ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวหนึ่ง แล้วต่อมามีการดื้อยาเกิดขึ้น อาจตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวอื่น[15]

3. ไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนพร้อมกับเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

จากข้อมูลการศึกษาแบบ Randomized trials และ overview analysis พบว่าการใช้ฮอร์โมนพร้อมกับเคมีบำบัดอาจมีการตอบสนองที่เพิ่มขึ้น แต่ไม่ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ฮอร์โมนเพียงอย่างเดียว[3,4,16-21]

4. ในการใช้ฮอร์โมนแต่ละชนิดจะเปลี่ยนแปลงชนิดใหม่ต่อเมื่อโรคลุกลามขึ้นเท่านั้น ในกรณีที่โรคยังคงขนาดเดิม (stable disease) สามารถใช้ฮอร์โมนตัวเดิมต่อไปได้

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1
คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

มีการศึกษาพบว่าช่วงชีวิตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยฮอร์โมนแต่โรคยังคงเดิมจะเท่ากับของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองบางส่วน หรือสมบูรณ์ (partial หรือ complete response)[22,23]

5. ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ : ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเป็นวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือ วัยหลังหมดประจำเดือน

5.1 <u>ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน</u> : ได้แก่ผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือนอยู่หรือประจำเดือนหมดไปไม่เกิน 1 ปี

5.1.1 ฮอร์โมนตัวแรกที่ควรใช้ ; tamoxifen หรือ ovarian ablation

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1
คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

ในสมัยก่อนแนะนำให้ทำ ovarian ablation (bilateral oophorectomy) เป็นการรักษาหลัก พบว่ามีการตอบสนองอยู่ในช่วง 15%-56% และมีการตอบสนองโดยเฉลี่ย 9-15 เดือน[24] การทำ bilateral oophorectomy อาจใช้วิธีผ่าตัดฉายแสง หรือให้ยากลุ่ม LHRH agonist เช่น leuprolide หรือ goserelin[25] ในระยะหลังนิยมให้ tamoxifen เป็นการรักษาหลักมากขึ้น เนื่องจากมีรายงานว่ามีประสิทธิภาพเท่ากับการทำ bilateral oophorectomy [26,27]

จะพิจารณาใช้ tamoxifen ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เคยได้ tamoxifen มาก่อนหรือเคยได้ tamoxifen เป็นการรักษาเสริมภายหลังผ่าตัดแล้วหยุดไปแล้วนานเกิน 1 ปีขึ้นไป

5.1.2 ฮอร์โมนตัวที่สองที่ควรใช้ กรณีที่โรคลุกลามมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนตัวแรกระยะหนึ่ง คือ ovarian ablation หรือ tamoxifen

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1
คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ B

กรณีที่ผู้ป่วยเคยใช้ tamoxifen เป็นตัวแรกอาจพิจารณาใช้ ovarian ablation หรือถ้าผู้ป่วยเคยใช้ ovarian ablation เป็นตัวแรกก็พิจารณา ให้ tamoxifen เป็นตัวที่สอง[28,29]

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

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1
คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ B

ในกรณีที่ดื้อต่อฮอร์โมนตัวที่สองหลังจากตอบสนองระยะหนึ่ง อาจพิจารณาให้ progestin หรือ อาจพิจารณาให้ AI ได้ในรายที่ทำ oophorectomy แล้ว[30]

5.2 <u>ผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน</u> : ได้แก่ผู้ป่วยที่ประจำเดือนหมดไปมากกว่า 1 ปีหรือเคยผ่าตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง

5.2.1 ฮอร์โมนตัวแรกที่ควรใช้คือ tamoxifen หรือ toremifene หรือ selective aromatase inhibitor (เช่น anastrozole หรือ letrozole)

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1
คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

Tamoxifen ได้รับการยอมรับว่า ควรใช้เป็นฮอร์โมนตัวแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน[31-33] ซึ่งมีการตอบสนอง 50% และมีระยะเวลาของการตอบสนอง 12-15 เดือน

มีรายงานของ toremifene ว่ามีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงเท่ากับ tamoxifen[34]

มีรายงานการศึกษาของ selective AI (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane) เปรียบเทียบกับ tamoxifen โดยใช้เป็นฮอร์โมนตัวแรกในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายพบว่า selective AI มีประสิทธิภาพเท่ากับหรือดีกว่า tamoxifen[35-37]

อย่างไรก็ตามแนะนำให้ใช้ tamoxifen เป็นฮอร์โมนตัวแรก และอาจพิจารณาใช้ selective AI ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ tamoxifen เช่น มีปัญหา thromboembolism (deep vein thrombosis)

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

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

ในอดีตแนะนำให้ใช้ Progestin ในกรณีที่ดื้อต่อ Tamoxifen แล้ว แต่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง selective aromatase Inhibitor (เช่น anastrozole, letrozole หรือ exemestane) กับ progestin ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลังให้ tamoxifen พบว่า selective AI มีประสิทธิภาพในแง่การตอบสนองหรือผลต่อช่วงชีวิตดีกว่าหรือเท่ากับ progestin แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า โดยเฉพาะเรื่องน้ำหนักตัวเพิ่ม[38-40]

ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ selective AI เป็นฮอร์โมนตัวที่สองหลังจากที่โรคลุกลามหลังได้ tamoxifen แต่อาจพิจารณาใช้ progestin ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยผอมหรือมีเบื่ออาหารร่วมด้วยเพราะ progestin ทำให้ผู้ป่วยอยากอาหารและน้ำหนักเพิ่มขึ้น

ในกรณีที่ใช้ selective AI เป็นฮอร์โมนตัวแรก อาจพิจารณาใช้ tamoxifen เป็นฮอร์โมนตัวที่สอง

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

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ B

มีรายงานการใช้ AI ในผู้ป่วยที่โรคลุกลามหลังให้ tamoxifen และ progestin แล้วพบว่ามีการตอบสนอง[41] ในกรณีที่เคยได้ AI เป็นฮอร์โมนตัวที่สองแล้วโรคลุกลาม แนะนำให้ใช้ progestin เป็นตัวต่อไป

6. ขนาดของฮอร์โมนแต่ละชนิดที่แนะนำให้ใช้:

Antiestrogen:	
Tamoxifen	20 mg/day per oral
Toremifene	60 mg/day per oral
LHRH agonist:	
Leuprolide	3.75 mg subcutaneous q 4 weeks
Goserelin	3.6 mg subcutaneous at anterior abdominal wall q 4 wks
Selective aromatase inhibitors:	
Anastrozole	1 mg/day per oral
Letrozole	2.5 mg/day per oral
Exemestane	25 mg/day per oral

Progestin:

Megestrol acetate 160 mg/day per oral

Medroxyprogesterone acetate 1000 mg/day per oral

II. การใช้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

1. ข้อบ่งชี้ : 1.1 ผู้ป่วยที่มีผล ER และ PR เป็นผลลบ
   1.2 ผู้ป่วยที่โรคลุกลามหรือดื้อต่อฮอร์โมน
   1.3 ผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายอย่างรวดเร็วและอาจมีอันตรายถึงชีวิต เช่น กระจายไปตับ,ปอด (lymphangiticspread) หรือสมองเป็นต้น

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกลุ่มที่ให้เคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการแต่มีการศึกษาแบบ metaanalysis และ population-based cohort ที่บ่งว่าเคมีบำบัดช่วยให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นประมาณ 6-9 เดือน[42,43]

2. ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับฮอร์โมนพร้อมกัน แต่ให้ใช้ต่อจากกัน

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

การใช้เคมีบำบัดพร้อมกับฮอร์โมนไม่ได้ทำให้ช่วงชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว[3,4,44-53]

3. ชนิดของเคมีบำบัด:

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

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

3.1.2 กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนนานเกิน 2 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดเดิมได้โดยเฉพาะ classical CMF ในกรณีของ anthracycline-containing regimen แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดใหม่แทน

3.1.3 กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนนานน้อยกว่า 2 ปี แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดชุดใหม่แทน

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

มีการศึกษาแบบ metaanalysis พบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัวพร้อมกันจะได้ประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียวโดยมี relative hazard ratio (HR) ของช่วงชีวิตเป็น 0.70 (95% confidence intervals (CIs) 0.59-0.84)[54] ในกรณีของ CMFการใช้ classical CMF (ใช้ cyclophosphamide แบบกิน) เมื่อเทียบกับการใช้ modified CMF (intravenous 3-week CMF) พบว่าการใช้ classical CMF มีการตอบสนองที่ดีกว่า (48% กับ 29%; p 0.003) และมีช่วงชีวิตที่ดีกว่า (17 กับ 12 เดือน; p 0.016) การใช้ modified CMF[55]

Anthracycline-containing regimen มีการตอบสนองที่ดีกว่าและมีช่วงชีวิตที่ดีกว่า CMF เล็กน้อยโดยมี relative HR 0.89 (95% CIs 0.82-0.97)[54] แต่มีผลข้างเคียงมากกว่า CMF ด้วย อย่างไรก็ตามข้อมูลของการศึกษาได้รวมทั้ง classical CMF และ modified CMF

ในปัจจุบันมีข้อมูลพบว่าการใช้ taxanes (docetaxel หรือ paclitaxel) ร่วมกับ anthracycline (doxorubicin หรือ epirubicin) มีการตอบสนองที่ดีกว่าการใช้ anthracycline ร่วมกับ cyclophosphamide แต่ยังไม่มี ข้อมูลชัดเจนว่าทำให้ช่วงชีวิตยืนยาวขึ้น[56-62] จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาชุดแรกในขณะนี้ ยกเว้นกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาไม่สามารถใช้ anthracycline ได้ เช่น มีโรคหัวใจ อาจพิจารณาใช้ taxanes อย่างเดียวได้

3.2 กรณีของยาชุดที่สองเมื่อโรคลุกลามหลังให้ยาชุดแรก:

3.2.1 กรณีที่เคยได้ anthracycline-containing regimen เป็นยาชุดแรก แนะนำให้ใช้ taxanes (docetaxel หรือ paclitaxel) (ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1, คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ A) หรือยาตัวอื่น เช่น vinorelbine, capecitabine, gemcitabine หรือ CMF เป็นต้น (ระดับคำแนะนำ: ระดับ 1, คุณภาพของหลักฐาน: ระดับ B) เป็นยาชุดที่สอง

3.2.2 กรณีที่ใช้ CMF เป็นยาชุดแรก แนะนำให้ใช้ anthracycline-containing regimen เป็นยาชุดที่สองแล้วค่อยพิจารณาใช้ ยาตัวอื่น ดังที่กล่าวไว้ใน 3.2.1 ต่อไป

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ B

ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดกับกลุ่มที่รักษาตามอาการแต่มีข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างยาใหม่ในกลุ่ม Taxane และ Vinorelbine เทียบกับยาเก่าที่เคยใช้ในอดีตพบว่าสามารถทำให้มีชีวิตยืนยาวขึ้น[50,63-66] 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[54] มีรายงานเปรียบเทียบระหว่างการใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine กับ pacllitaxel เพียงตัวเดียว ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ anthracycline มาก่อน พบว่าการใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine ทำให้มี progression-free survival เพิ่มมากขึ้น (p=0.0021) เมื่อเทียบกับ paclitaxel เพียงตัวเดียว[79] มีรายงานการใช้ capecitabine, gemcitabine และ vinorelbine ในผู้ป่วยที่เคยได้ anthracycline มาก่อน แล้วพบว่ามีการตอบสนอง[80]

3.3 กรณีของยาชุดที่สามเมื่อโรคลุกลามหลังให้ยาชุดที่สอง: แนะนำให้ใช้ capecitabine หรือ vinorelbine หรือ gemcitabine ในกรณีที่เคยได้ taxane เป็นยาชุดที่สอง หรือพิจารณาเข้าโครงการศึกษา (clinical trial) หรือรักษาตามอาการแล้วแต่กรณี

ระดับคำแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ B

มีการศึกษาแบบ Phase II ของ capecitabine ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ anthracycline และ taxane พบว่ามีการตอบสนอง 20%[67] นอกจากนี้มีการศึกษาแบบ Phase II ของ vinorelbine และ gemcitabine ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อ taxane แล้วพบว่ามีการตอบสนองเช่นกัน[68,69]

4. ระยะเวลาของการให้ยาเคมีบำบัด: ในกรณีที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดไประยะหนึ่ง (6-8 ชุด) แล้วหยุด เพื่อเฝ้าระวังโรคหรือให้ต่อจนกว่าโรคจะลุกลามหรือมีพิษข้างเคียง

ข้อแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เคมีบำบัดแบบ intermittent กับ continuous พบว่าผลการศึกษายังไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนว่าวิธีไหนดีกว่ากันเพราะมีทั้งข้อมูลที่ว่า การให้แบบ continuous ไม่ได้ทำให้ช่วงชีวิตยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับ intermittent[70-74] แต่อาจมี progression-free survival เพิ่มมากขึ้น[70,72,73] บางรายงานพบว่าการให้แบบ continuous มีทั้ง progression-free survival และ overall survival เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับแบบ intermittent[75,76] อย่างไรก็ตามการให้แบบ continuous มีผลข้างเคียงมากว่าแบบintermittent

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

ข้อแนะนำ : ระดับ 1

คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

มีข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการใช้ high-dose chemotherapy ไม่ทำให้ชีวิตยืนยาวขึ้น แต่มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น[77,78]

6. ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้:

. CMF regimen:	cyclophosphamide	100 mg/m^2/day po d1-14
(q 4 weeks)	Methotrexate	40 mg/m^2 IV d1,8
	5-FU	600 mg/m^2 IV d1,8
. FAC regimen:	5-FU	500 mg/m^2 IV
(q 3 weeks)	Doxorubicin	50 mg/m^2 IV
	Cyclophosphamdie	500 mg/m^2 IV
. AC regimen:	Doxorubicin	60 mg/m^2 IV
(q 3 weeks)	Cyclophosphamdie	600 mg/m^2 IV
. FEC regimen:	5-FU	500 mg/m^2 IV
(q 3 weeks)	Epirubicin	50-90 mg/m^2 IV
	Cyclophosphamdie	500 mg/m^2 IV
. EC regimen:	Epirubicin	60-90 mg/m^2 IV
(q 3 weeks)	Cyclophosphamdie	600 mg/m^2 IV
Paclitaxel	175 mg/m^2 IV over 3 hours q 3 weeks	
Docetaxel	70-100 mg/m^2 IV over 1 hour q 3 weeks	
Gemcitabine	800-1250 mg/m^2 IV over 30 minutes d1,8,15 q 4 weeks	
Vinorelbine	25-30 mg/m^2 IV over 6-10 minutes d1,8 q 3 weeks	
Capecitabine	1250 mg/m^2 PO bid pc d1-14 q 3 weeks	

III. การใช้ Trastuzumab ในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย: แนะนำให้ใช้ ในกรณีที่ การย้อม HER-2 โดยวิธี immunohistochemical stain (IHC) เป็น 3+ หรือ 2+ร่วมกับ Fluorescence in situ hybridization (FISH) เป็นผลบวก เท่านั้น และอาจให้ร่วมกับ เคมีบำบัดหรือให้เพียงลำพังได้

ข้อแนะนำ : ระดับ 1,

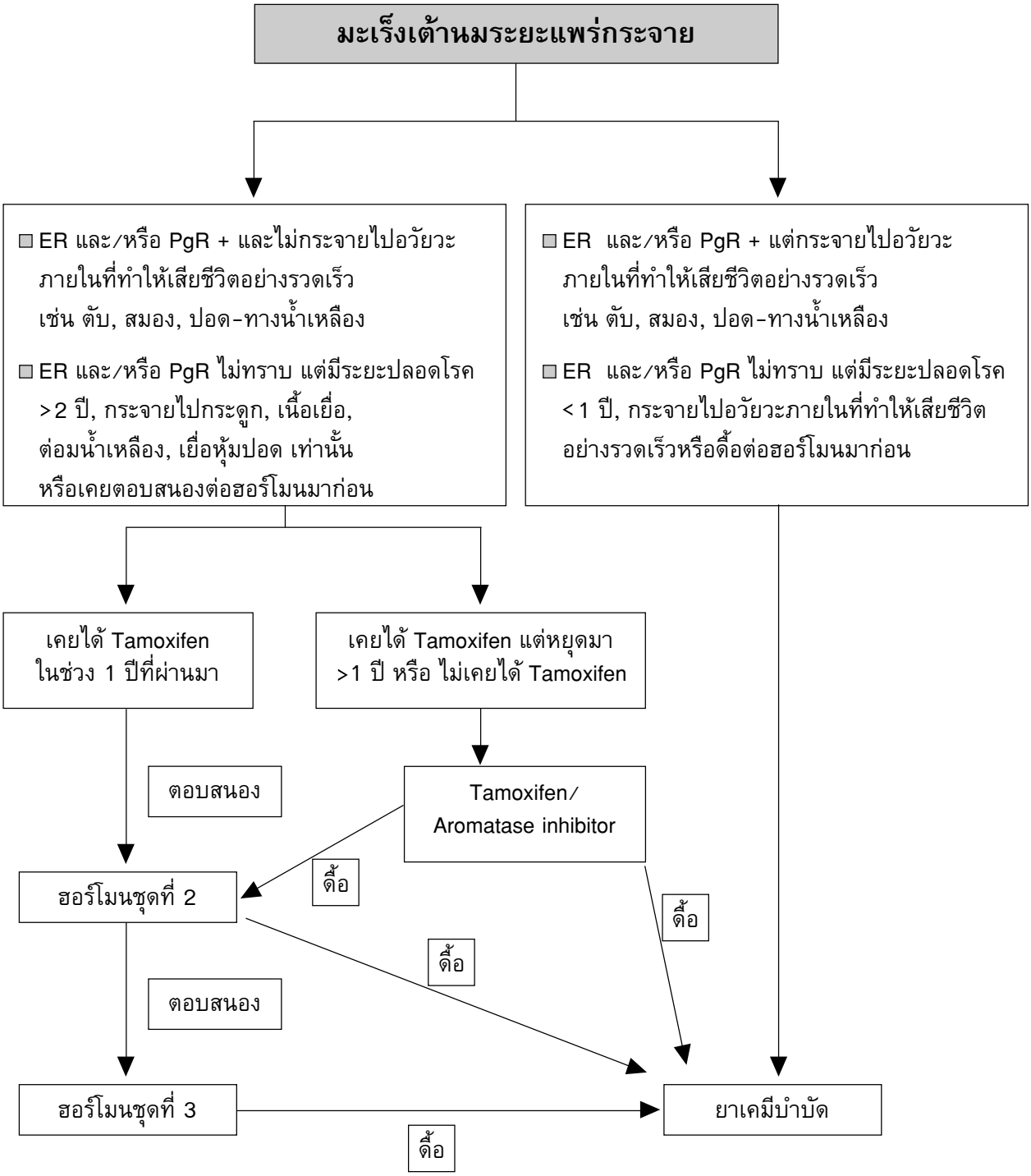
คุณภาพของหลักฐาน : ระดับ A

การใช้ Trastuzumab ควรอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางเคมีบำบัดเป็นหลัก และพิจารณาใช้ในผู้ป่วยเป็นรายๆไป

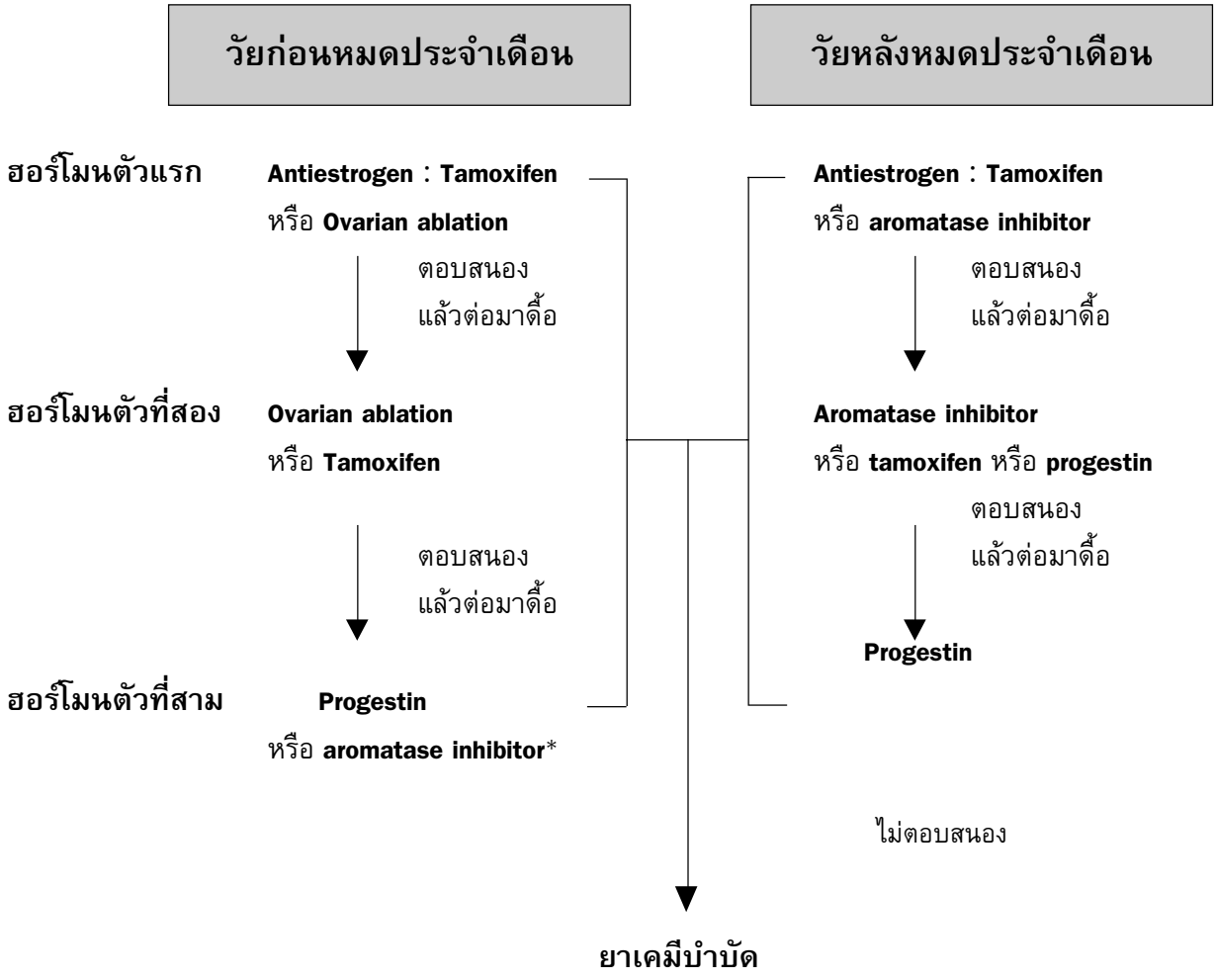
มีรายงานการใช้ Trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ในผู้ป่วยที่มี HER-2 เป็นผลบวกทั้งในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้และเคยได้เคมีบำบัดมาก่อน พบว่ามีการตอบสนอง 26% และ 15% ตามลำดับ มีรายงานการใช้ Trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับการใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว พบว่าการใช้ Trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัดมีการอยู่รอดโดยเฉลี่ยที่ดีกว่าการใช้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Trastuzumab จะได้ผลดีเฉพาะในผู้ป่วยที่มี HER-2 โดยการย้อมวิธี IHC เป็น 3+ หรือ 2+ร่วมกับ FISH เป็นผลบวกเท่านั้น[81]

IV. แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (ดูแผนภูมิที่ 1-3)

แผนภูมิที่ 1 : แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย



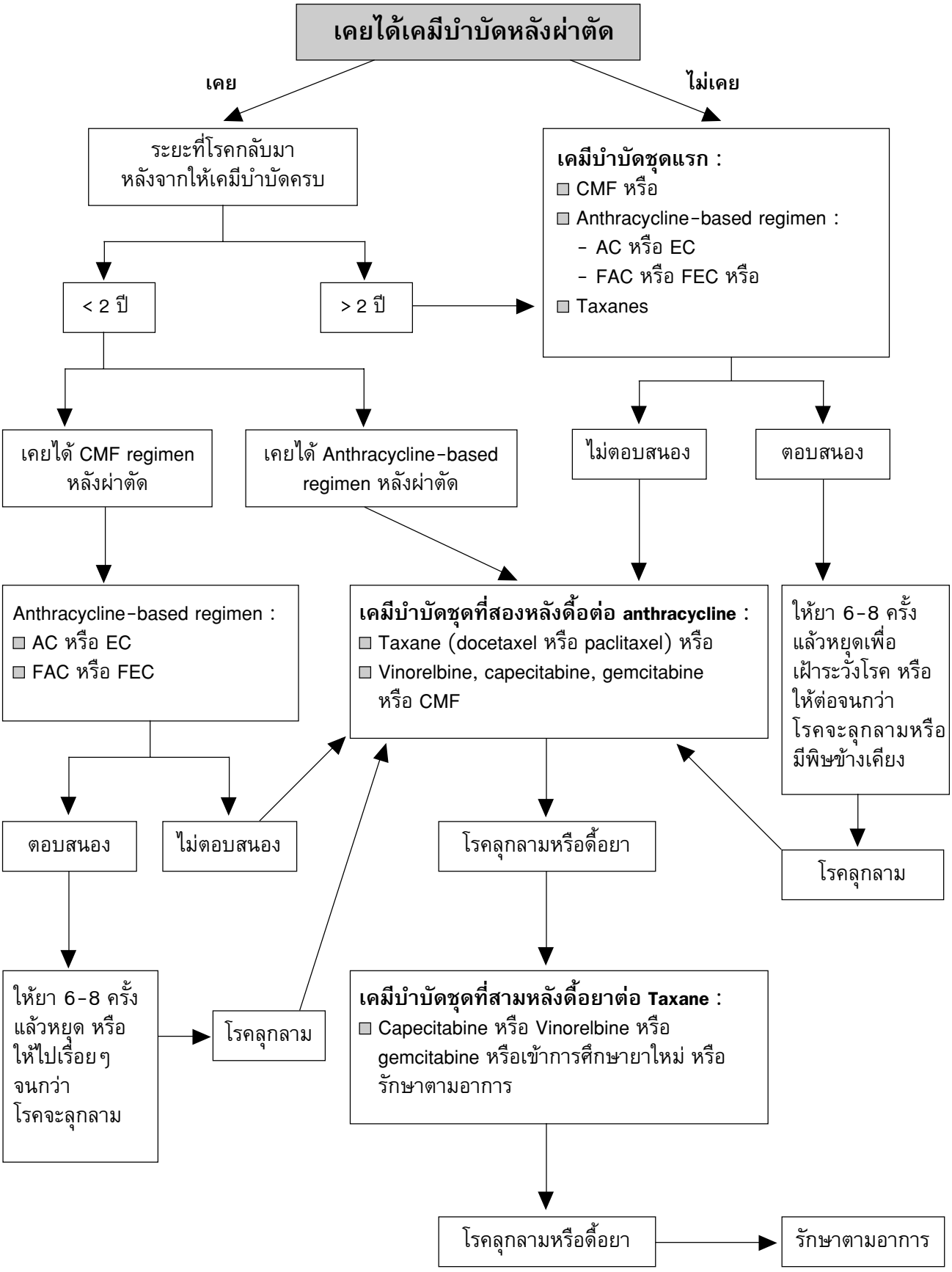
แผนภูมิที่ 2 : แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน



Antiestrogen	: Tamoxifen, toremifene (only in postmenopausal women)
Ovarian ablation	: by surgery, radiotherapy or LHRH analogues (goserelin, leuprolide) หรือ chemotherapy induced amenorrhea เป็นเวลา 2 ปี ขึ้นไป
Aromatase inhibitor	: anastrozole, letrozole, exemestane
Progestin	: Megestrol acetate, medroxyprogesterone acetate

** หลังทำ ovarian ablation แล้วเท่านั้น*

แผนภูมิที่ 3 : แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยเคมีบำบัด



เอกสารอ้างอิง

1. Greenberg PAC, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:2197-2205.
2. Osborne CR, Yochmowitz MG, Knignt WA IIII, McGuire W. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. Cancer 1980;46 (12 suppl): 2884-2888.
3. Stockler M, Wilcken NRC, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev 2000;26:151-168.
4. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998;16:3439-3460.
5. Powles TJ, Gordon C, Coombes RC. Clinical trial of multiple endocrine therapy for metastatic and loclly advanced breast cancer with tamoxifen-aminoglutethimide-danazol compared to tamoxifen used alone. Cancer Res 1982;42:3458s-3460s.
6. Beltran M, Alonso MC, Ojeda MB, et al Alternating sequential endocrine therapy: tamoxifen and medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer patients. Ann Oncol 1991;2:495-499.
7. Gill PG, Gebski V, Snyder R, et al. Randomized comparison of the effects of tamoxifen, megestrol acetate, or tamoxifen plus megestrol acetate on treatment response and survival in patients with metastatic breast cancer{see comments: Ann Oncol 1993;4:712-13} Ann Oncol 1993;4: 741-744.
8. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer:results of a multicentric Italian study Ann Oncol 1994;5:337-342.
9. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre-and perimenopausal patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 1995;31A:137-142.
10. Ingle JN, Twito DI, Schaid DJ, et al. Combination hormonal therapy with tamoxifen plus fluoxymesterone versus tamoxifen alone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. Cancer 1991;67:886-891.
11. Ingle JN, Twito DI, Schaid DJ, et al. Randomized clinical trial of tamoxifen alone or combined with fluoxymesterone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1988;6:825-831.
12. Bishop JF, Smith JG, Jeal PN, et al. The effect of danazol on tumour control and weight loss in patients on tamoxifen therapy for advanced breast cancer : a randomised double-blind placebo controlled trial. Eur j Cancer 1993;29A:814-818.
13. Heinonen E, Alanko A, Grohn P, Rissanen P. Nandrolone decanoate added to tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1985;5:75-80.
14. De Lena M, Tommasi S, Schittulli F, Lorusso V, Paradiso A. Sequential alternate administration of tamoxifen and medroxyprogesterone acetate in advanced breast ancer: clinical -biological randomized study. Tumori 1990;76:190-195.
15. Kostraba N, Kiang D, Frenning D, et al. Multiple endocrine therapy (Rx) in the management of advanced breast cancer. Proc Am Assoc Cancer Res 1980;21;47-53.
16. Kiang DT , Gay J, Goldman A, Kennedy BJ. A randornized trial of chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. New Engl J Med 1985;313:1241-1246.

17. Ahmann DL, Green SJ, Bisel HF, et al . An evaluation of early or delayed adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with advanced breast cancer undergoing oophorectomy: a later analysis. Am J Clin Oncol 1982;5:355-358.
18. Rossof AH, Gelman F, Creech RH. Randomized evaluation of combination chemotherapy vs. observation alone following response or stabilization after oophorectomy for metastatic breast cancer in premenopausal women. Am J Clin Oncol 1982;5:253-259.
19. Bezwoda WR, Derman D, De Moor NG, Lange M, Levin J, Treatment of metastatic breast cancer in oestrogen receptor positive patients. A randomized trial comparing tamoxifen alone versus tamoxifen plus CMF. Cancer 1982;50: 2747-2750.
20. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. J Clin Oncol 1986;4:186-193.
21. Falkson G Falkson HC, Glidewell O, Weinberg V, Leone L, Holland J. Improved remission rates and remission duration in young women with metastatic breast cancer following combined oophorectomy and chemotherapy: a study of Cancer and Leukemia Group B. Cancer 1979;43:2215-2222.
22. Paterson AH, Cyr M, Szafran O, et al. Response to treatment and its influence on survival in metastatic breast cancer. Am J Clin Oncol 1985;8:283-292.
23. Patel JK, Nemoto T, Vezeridis M, et al. Does more intense palliative treatment improve overall survival in metastatic breast cancer patients? Cancer 1986;57:567-570.
24. Mecklenburg RS, Lipsett MB. Disappearance of metastatic breast cancer after oophorectomy. N Engl J Med 1973;289:845-846.
25. Bajetta E, Celio L, Zilembo N, et al. Ovarian function suppression in premenopausal advanced breast cancer. Tumori 1994;80:28-32.
26. Ingle JN, Krook JE, Green SJ, et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxfen in premenopausal women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1986;4:178-185.
27. Buchanan RB, Blamey RW, Durrant KR, et al. A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 1986;4:1326-1330.
28. Henderson IC, Canellos Gp. Cancer of the breast: the past decade (first of two parts). N Engl J Med 1980;302:17-30.
29. Buzdar AU. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. Semin Oncol 2001;28:291-304.
30. Celio L, Martinetti A, Ferrari L, et al. Premenopausal breast cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone analog alone or in combination with an aromatase inhibitor: A comparative endocrine study. Anticancer Res 1999;19:2261-2268.
31. Pearson OH, Manni A, Arafah BM. Antiestrogen treatment of breast cancer: an overview. Cancer Res 1982;42:Suppl:3424s-3429s.
32. Beex L, Pieters G, Smals A, et al. Tamoxifen versus ethinyl estradiol in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. Cancer Treat Rep 1981;65:179-185.
33. Matelski H, Greene R, Huberman M, et al. Randomized trial of estrogen vs. Tamoxifen therapy for advanced breast cancer. Am J Clin Oncol 1985;8:128-133.
34. Hayes DF, Van Syl JA, Hacking A, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:2556-2566.

35. Dirix L, Piccart J, Lohrisch C, et al. Efficacy of and tolerance to Exemestane (E) versus Tamoxifen (T) in 1st. line hormone therapy (HT) of postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC Breast Group) Phase II trial with Pharmacia and Upjohn. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:29a (abstr 114).
36. Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer 2001;92:2247-2258.
37. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the international letrozole breast cancer group. J Clin Oncol 2003;21:2101-2109.
38. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of overview and analysis of two phase III clinical trials-The Arimidex Study Group. J Clin Oncol 1996;14:2000-2011.
39. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J Clin Oncol 1998;16:453-461.
40. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a Phase III randomized double-blind trial-The Exemestane Study Group. J Clin Oncol 2000;18:1399-1411.
41. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:881-894.
42. A'Hern R, Ebbs S, Baum M. Does chemotherapy improve survival in advanced breast cancer? A statistical overview. Br J Cancer 1988;57:615-618.
43. Cold S, Jensen N, Brincker H, et al. The influence of chemotherapy on survival after recurrence in breast cancer - A population-based study of patients treated in the 1950s,1960s and 1970s. Eur J Cancer 1993;29A: 1146-1152.
44. Boccardo F, Rubagotti A, Rosso R, Santi L. Chemotherapy with or without tamoxifen in postmenopausal patients with late breast cancer. A randomized study. J Steroid Biochem 1985;23:1123-1127.
45. Mouridsen HT, Rose C, Engelsmann E, Sylvester R, Rotmensz N. Combined cytotoxic and endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. A randomized EORTC study of CMF vs CMF+ tamoxifen. J Steroid Biochem 1985;23:1141-1146.
46. Tominaga T, Abe O, Ohshima A, et al. Comparison of chemotherapy with or without medroxyprogesterone acetate for advanced or recurrent breast cancer. Eur J Cancer 1994;30A:959-964.
47. Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, Lund E, Hannisdal E, Host H. Chemotherapy with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in ooestrogen-receptor-negative advanced breast cancer. Norwegian Breast Cancer Group . Eur J Cancr 1992;28:390-394.
48. Falkson G, Gelman R, Tormey D, et al. Treatment of metastatic breast cancer in premenopausal women using CAF with or without oophorectomy: An Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1987;5:881-889.
49. Cavalli F,Beer M, Martz G, et al. Concurrent or sequential use of cytotoxic chemotherapy and hormone treatment in advanced breast cancer: report of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. Br Med J 1983;286:5-8.
50. Bergh J, Jonsson PE, Blimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. Acta Oncol 2001;40:253-281.
51. Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, Tormey DC, Wolter JM, Cummings FJ. Ten-year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study . J Clin Oncol 1995;13:1453-1458.

52. Viladiu P, Alonso MC, Avella A, et al. Chemotherapy versus chemotherapy plus hormonotherapy in postmenopausal advanced breast cancer patients. A randomized trial. Cancer 1985;56:2745-2750.
53. Perry MC, Kardinal CG, Korzun AH, et al. Chemohormonal therapy in advanced carcimona of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081.J Clin Oncol 1987;5:1534-1545.
54. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-2823.
55. Engelsman E, Klijn J, Rubens R, et al. Classical' CMF vs a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC breast cancer co-operative group phase III trial (10808). Eur J Cancr 1991;27:966-970.
56. Nabholtz JA, Falkson G, Campos D, et al. A Phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first line chemotherapy for MBC. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:127a (abstr 485).
57. Nabholtz JA, Paterson A, Dirix L, et al. A Phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (D) and cyclophosphamide (C) (TAC) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (Pts) with metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:22a (abstr 83).
58. Carmichael J. UKCCCR trial of Epirubicin and Cyclophosphamide (EC) Vs Epirubicin and Taxol* (ET) in the first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:22a (abstr 84).
59. Bonneterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al. 6 cycles of Epirubicin/Docetaxel (ET) versus 6 cycles of 5FU Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) as first line metastatic breast cancer (MBC) treatment. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:42a (abstr 163).
60. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin/Taxol versus Doxorubicin/ Cyclophosphamide as first line chemotherapy in metastatic breast cancer: A Phase III study. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:73a (abstr 282).
61. Pluzanska A, Pienkowski T, Jelic S, et al. Phase III multicenter trial comparing Taxol/Doxorubicin (AT) vs 5-fluorouracil/doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) as a first line treatment for patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1999;57:21a-27a.
62. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of a randomized Phase III multicenter trial. J Clin Oncol 2001:19:1707-1715.
63. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:2567-2574.
64. Dieras V, Marty M, Tubiana N, et al. Phase II randomized study of paclitaxel vs mitomycin in advanced breast cancer. Semin Oncol 1995;22: 33-39.
65. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with cross-over on progression by the Scandinavian Breast Group. Eur J Cancer 1999;35:1194-1201.
66. Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomised trial of docetaxel vs mitomycin C plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. J Clin Oncol 1999;17:1413-1424.
67. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:485-493.
68. Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer: What to expect in 2001 and beyond. The Oncologist 2001;6:133-146.

69. Burstein HJ, Bunnell CA, Winer EP. New cytotoxic agents and schedules for advanced breast cancer. Semin Oncol 2001;28:344-358.
70. Muss H, Case L, Richard FI, et al: Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Peidmont Oncology Association. N Eng J Med 1991;325:1342-1348.
71. Harris A, Cantwell B, Carmichael J, et al: Comparison of short-term and continuous chemotherapy (mitoxantrone) for advanced breast cancer. Lancet 1990;1:186-190.
72. Falkson G, Gelman R, Pandya K, et al: Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment, J Clin Oncol 1998;16;1669-1676.
73. Coates A, Gebski V, Stat M, et al: Improving quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. N Eng J Med 1987;317:1490-1495.
74. Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, et al. A comparison of continuation vs late intensification followed by discontinuation of chemotherapy in advanced breast cancer. A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I R.C.). Ann Oncol 1990;1:36-44.
75. Ejlertsen B, Pfeiffer P, Pedersen D, et al: Decreased efficacy of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer when reducing treatment duration from 18 to 6 months. Eur J Cancer 1993;29A: 527-531.
76. Dixon A , Jackson L, Chan S, et al: Continuous chemotherapy in responsive metastatic breast cancer: A role for tumour markers? Br J Cancer 1993;68:181-185.
77. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. N Eng J Med 2000;342:1069-1076.
78. Crump M, Gluck S, Stewart D, et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) with autologous peripheral blood stem cell support (ASCT) compared to standard therapy in women with metastatic breast cancer: A National Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group study. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:21a (abstr 82).
79. O'Shaughnessy J, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel (GT) versus pacliltaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:7 (abstr 25).
80. O'Shaughnessy J, Twelves, Aapro M. Treatment for Anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. The Oncologist 2002;7 (suppl 6):4-12.
81. Horton J. Trastuzumab use in breast cancer. Cancer control 2002; 9: 499-507.