



TBSS

The Breast Surgeon Society
of Thailand



สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
National Cancer Institute



กรมการแพทย์
DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES



แนวทางการตรวจวินิจฉัยและ รักษาโรคเต้านมและมะเร็งเต้านม

สมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย
ชมรมศิษย์แพทย์เต้านมแห่งประเทศไทย
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและ รักษาโรคเต้านมและมะเร็งเต้านม

บรรณาธิการ

- สุรพงษ์ สุภาภรณ์
- พิเชษฐ สัมปทานุกูล
- วิชัย วาสนสิริ
- เยาวนุช คงदान
- ประภาสิต จิรัปปภา
- วิจิตรา อาสาฬห์ประกิต
- ชญานุตม์ รัตตติลก

สมาคมโรคเต้านมแห่งประเทศไทย
ชมรมศัลยแพทย์เต้านมแห่งประเทศไทย
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและ รักษาโรคเต้านมและมะเร็งเต้านม

บรรณาธิการ

สุรพงษ์ สุภาภรณ์

พิเชษฐ สัมปทานุกุล

วิชัย วาสนศิริ

เยาวนุช คงदान

ประกาศิต จิรัปปภา

วิจิตรา อาสาฬห์ประภิต

ชญานุตม์ รัตตติลก

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์

50 เล่ม

จำนวนหน้า

249 หน้า

จัดพิมพ์โดย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถานที่ติดต่อ

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-616-11-4221-6

พิมพ์ที่

บริษัท วิตต้าคอมพิวซิสเต็มส์ จำกัด

189/7 ซอยจินดาภิวัตน์ ถนนสีพระยา แขวงมหาพฤฒาราม เขตบางรัก กรุงเทพฯ

โทร. 02-2372937-9 Email : vittathai@gmail.com

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
การคัดกรองมะเร็งเต้านม (breast cancer screening)	1
การตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา (breast imaging)	35
แนวทางการวินิจฉัยก้อนที่เต้านม (management guideline of breast mass)	55
แนวทางการรักษาภาวะสารคัดหลั่งออกทางหัวนม (management of nipple discharge)	62
แนวทางการรักษาอาการเจ็บเต้านม (mastalgia guideline)	69
แนวทางการรักษามะเร็งเต้านม (management guideline of breast cancer)	73
แนวทางการรักษามะเร็งที่ต่อมน้ำนมชนิด lobular (treatment of lobular carcinoma in situ)	81
แนวทางการผ่าตัดรักษาในมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม (surgical treatment of ductal carcinoma in situ)	89
แนวทางการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น (surgical management of early breast cancer)	101
แนวทางการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (surgical management of locally advance breast cancer)	113
แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (surgical management of local recurrent & metastasis breast cancer)	121
ระบบการรายงานผล: การตัดชิ้นเนื้อด้วยเข็มขนาดเล็กในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม (the pathological reporting system of breast cytology and core needle biopsy specimens)	127
งานบริการที่เกี่ยวข้องกับการให้คำปรึกษาทางพยาธิวิทยาขณะผ่าตัด (intraoperative consultation of breast cancer)	136
ขั้นตอนทางพยาธิวิทยา (processing in pathology)	145
ระบบการรายงานผลชิ้นเนื้อผ่าตัดใหญ่ของมะเร็งเต้านม (breast cancer reporting system for breast resection specimen)	154
ระบบการตรวจและรายงานดัชนีบ่งชี้การรักษาของมะเร็งเต้านม (breast biomarker reporting system)	168
แนวทางรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (role of radiotherapy in breast cancer)	175
การฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัด (intraoperative radiation therapy)	192
แนวทางการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (guideline for adjuvant systemic therapy in early breast cancer)	199
แนวทางการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (guideline for adjuvant systemic therapy in recurrent/stage IV disease)	217
ดัชนี (index)	226

การคัดกรองมะเร็งเต้านม (Breast cancer screening)

มาวิน วงศ์สายสุวรรณ

ปัจจุบันในประเทศต่างๆเกือบทั่วโลก มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ในผู้หญิง คาดว่าอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นทั่วโลกอาจเกี่ยวข้องกับที่ประเทศกำลังพัฒนาได้เลียนแบบประเทศตะวันตกในหลายๆอย่าง อาทิ พฤติกรรมสูบบุหรี่ ดื่มเหล้า ภาวะอ้วน ในผู้หญิง รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเช่น การมีประจำเดือนเร็วขึ้น การแต่งงานมีคู่ชู้ และการให้นมบุตรซึ่งพบได้บ่อยในประเทศรายได้น้อยถึงปานกลาง ซึ่งทั้งนี้รวมถึงการที่นิยมบริโภคอาหารตะวันตกมากขึ้นและออกกำลังกายน้อยลง¹ ดังนั้นเกือบทุกประเทศจึงมีการแนะนำให้มีการเฝ้าระวัง (awareness) หรือคัดกรองมะเร็งเต้านม (breast cancer screening) แต่อย่างไรก็ดีการคัดกรอง มีหลายรูปแบบตั้งแต่การตรวจเต้านมด้วยตัวเอง (breast

self examination), ไปพบแพทย์เพื่อรับการตรวจเป็นประจำ หรือ การตรวจคัดกรองด้วยอุปกรณ์ เช่น อัลตราซาวด์ (breast ultrasonography) แมมโมแกรม (screening mammography) หรือเอกซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า (breast MRI) ในปี คศ 2018 จากรูปที่ 1 แสดงแผนที่โลกและประเทศที่มีการคัดกรองมะเร็งเต้านมฟรีด้วยแมมโมแกรม²

แม้ประเทศเหล่านี้จะแนะนำให้มีการคัดกรองมะเร็งเต้านมฟรีกับประชากรเป้าหมาย แต่กลับพบว่าประชากรเป้าหมายก็ไม่ได้ร่วมมือไปคัดกรองมากนัก ในบางประเทศเช่น ญี่ปุ่น ชาวอุดูอาระเบีย ได้มีประชาชนไปคัดกรองมะเร็งเต้านมแค่ไม่ถึง 20% ดังในแผนภูมิที่ 1

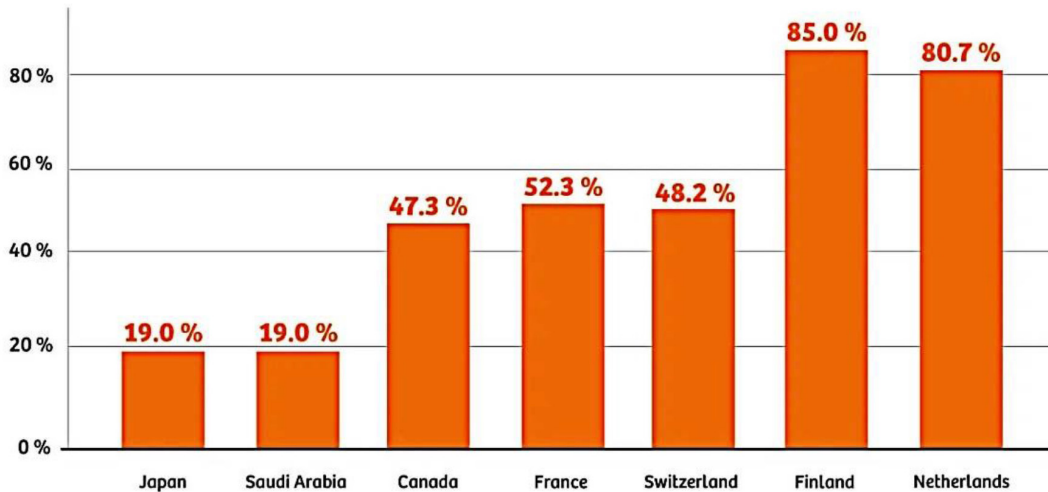
Organized mammography screening programs and services



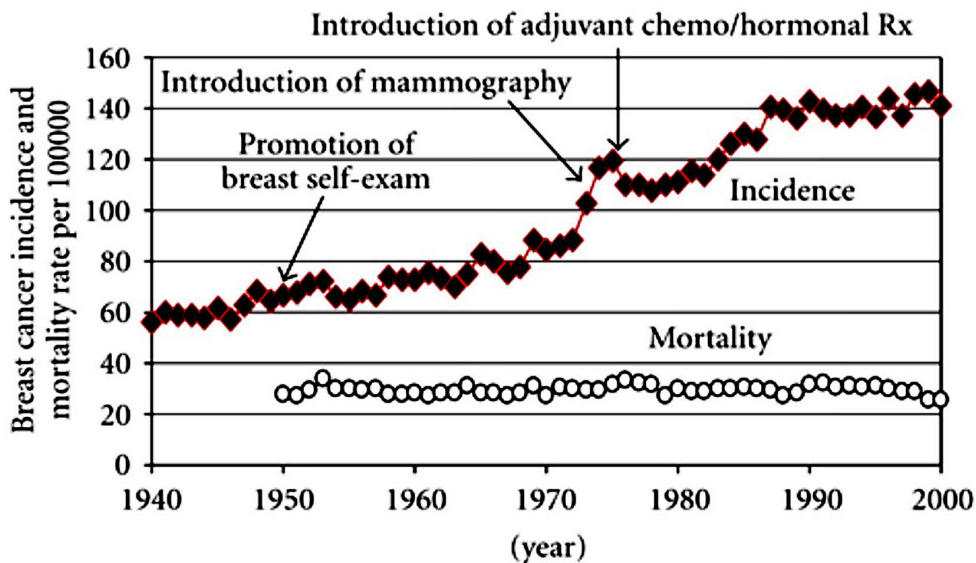
รูปที่ 1 countries (red color) that offer organized nationwide, regional or pilot screening programs¹

Screening programs: an international comparison

Participation rate in screening programs



แผนภูมิที่ 1



Based on the Connecticut SEER database

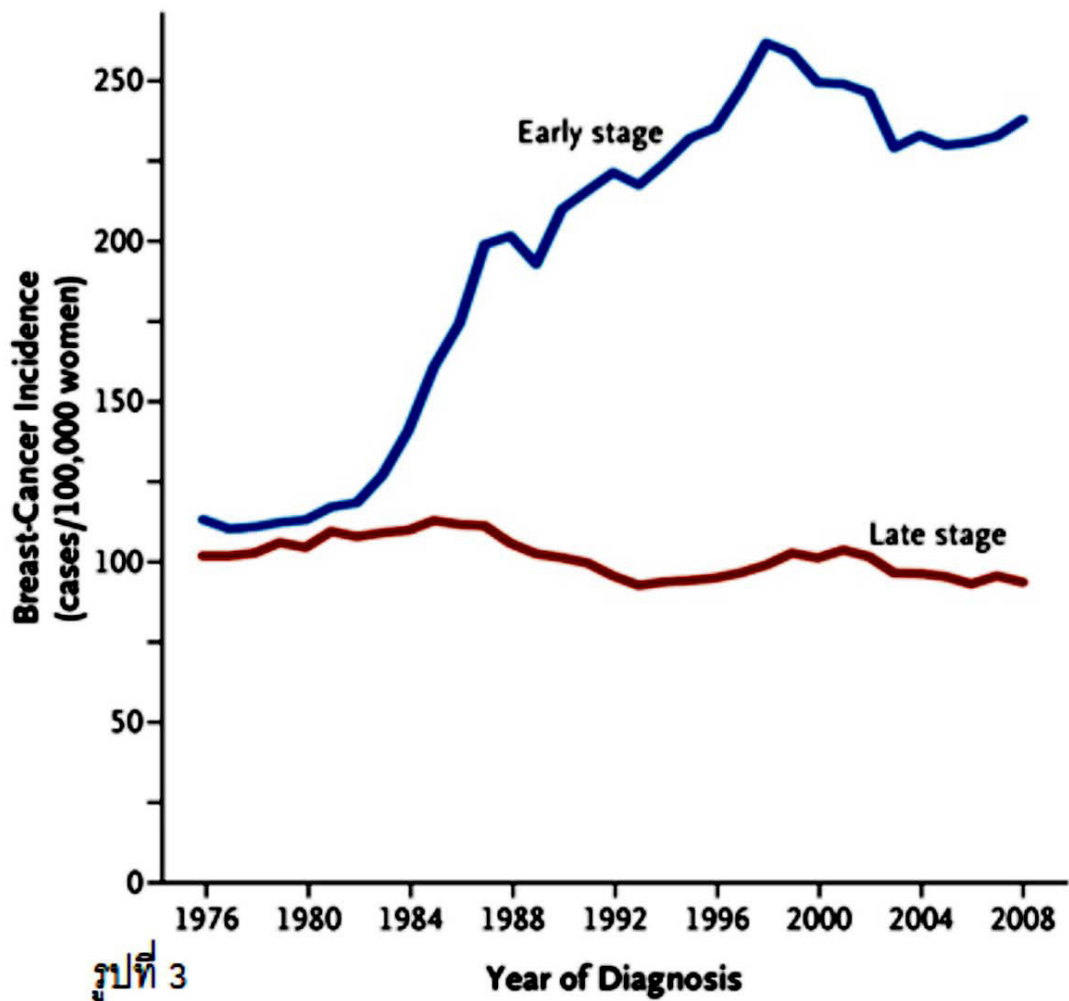
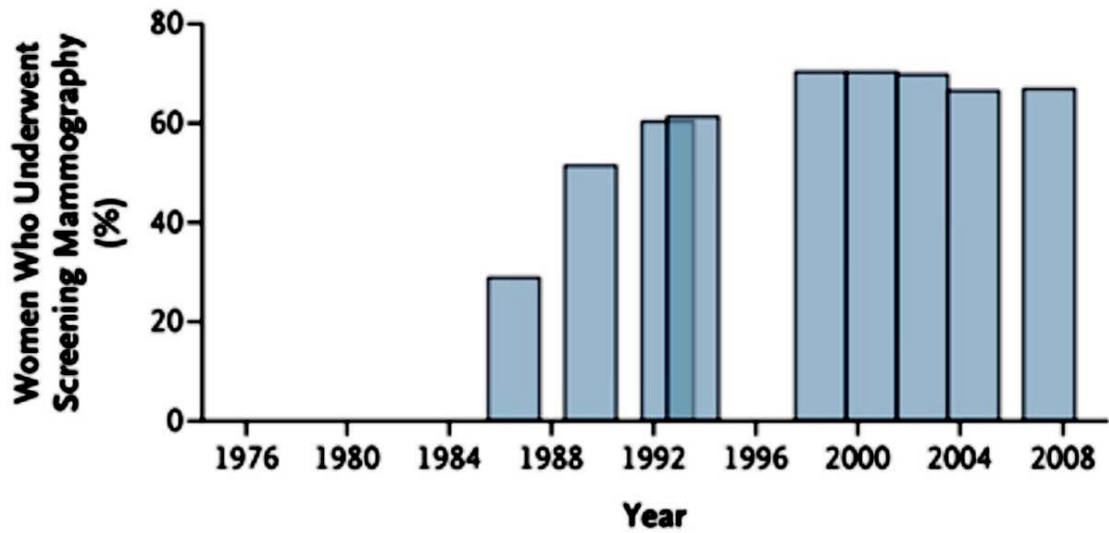
รูปที่ 2

: Breast cancer incidence and mortality, USA, 1940–2000.

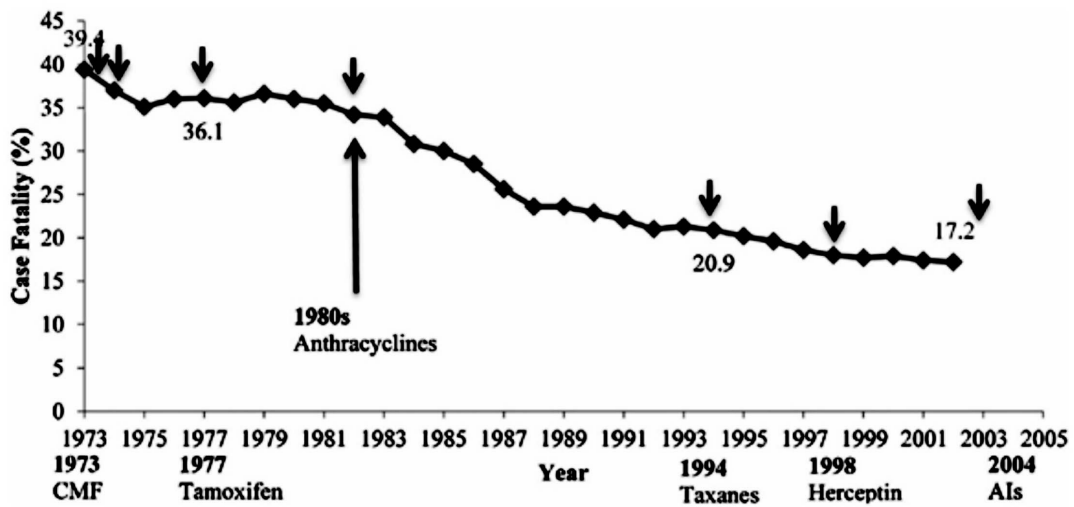
จากสถิติในหลายประเทศที่พัฒนาเช่นสหรัฐอเมริกาพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมสูงขึ้นอย่างมาก(รูปที่2) แต่อัตราการเสียชีวิตกลับลดลง ดังนั้นในตอนแรกเข้าใจว่าอุบัติการณ์สูงจริง และเข้าใจว่าการคัดกรอง³ มะเร็งเต้านมช่วยลดอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมจริง แต่ในดูรายละเอียดกลับพบ

ว่าเป็นการ วินิจฉัยมะเร็งใน early stage มากๆ เช่น ในมะเร็งระยะไม่ลุกลาม(DCIS) หรือมะเร็งระยะ 1,2 จำนวนมาก ในขณะที่มะเร็งระยะ 3 และ 4 ไม่ได้ลดลง (รูปที่3) ทั้งๆที่การคัดกรองผู้ป่วยในสหรัฐอเมริกาครอบคลุมผู้ป่วยกว่า 70% ของคนที่อายุมากกว่า 40 ปี⁴

Women 40 Yr of Age or Older



รูปที่ 3



รูปที่ 4 10-Year breast cancer case fatality and historical timeline of breast cancer chemotherapy.

ดังนั้นอาจไม่ถูกต้องทั้งหมดที่จะกล่าวอ้างว่าการคัดกรองมะเร็งเต้านมทำให้อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมลดลงนั้น เพราะปัจจัยอื่นๆก็อาจมีส่วนด้วย เช่น การรักษาเสริมต่างๆ (Adjuvant therapy) ที่พัฒนาไปอย่างรวดเร็ว⁵ การลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่นภาวะอ้วน⁶ รวมทั้งความรู้ความเข้าใจใน Molecular subtype ต่างๆของมะเร็งเต้านมจึงเลือกการรักษาได้ตรงจุดมากขึ้นดังดูได้จาก mortality rate ลดลงเรื่อยๆปีตามการรักษาด้วยยาต่างๆดังรูปที่ 4⁵

แม้การรักษาที่ดีขึ้นมาก จนทำให้หลายคนสงสัยว่าการคัดกรองมะเร็งเต้านมจะยังมีประโยชน์อยู่หรือไม่ในเมื่อการรักษานั้นมีประสิทธิภาพสูงขึ้นมากๆ พบว่ามีวิจัยใน ปีค.ศ.2020 โดย Trimboli และคณะ⁷ ได้ประเมินว่าบทบาท ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม(ก่อนปี คศ 2000) จะเกิดจากการคัดกรองมะเร็ง 46% การรักษาอันทันสมัย 54% แต่ภายหลังปี คศ 2000 บทบาทจะอยู่ที่การคัดกรองมะเร็ง 37% และอยู่ที่การรักษา 63% และยังพบว่า อัตราการเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำในระยะเวลา 10 ปี หากไม่ได้มีการคัดกรองโรคจะอยู่ที่ 30% (หลังได้ยาเคมี) และ 25% (หลังรับยาการรักษาแบบใหม่ๆ novel

therapy) แต่หากมีการคัดกรองโรคตามมาตรฐาน พบว่าอัตราการเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำภายในระยะเวลา 10 ปีแค่ 19% (หลังได้ยาเคมี) และ 15% (หลังได้ยารักษาแบบใหม่ novel therapy) สรุปให้เห็นได้ว่าอย่างไรก็ดีแม้จะมีการรักษาอันทันสมัยช่วยลดอัตราเสียชีวิตจาก มะเร็งเต้านมได้มาก แต่การคัดกรองมะเร็งเต้านมก็ยังมีส่วนช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจาก มะเร็งเต้านมได้เพิ่มเติม จากการรักษาอันทันสมัยได้

สรุปแนวทางคัดกรองมะเร็งเต้านมในประเทศต่างๆ มีหลายวิธี ตั้งแต่

- 1) ตรวจเต้านมตัวเองเป็นประจำ (Breast self examination)
- 2) ตรวจเต้านมด้วยแพทย์เป็นระยะๆ (clinical breast examination)
- 3) ตรวจแมมโมแกรมเป็น ระยะ (screening mammography)
- 4) ตรวจเอกซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้าเป็นประจำ
- 5) ตรวจด้วยอัลตราซาวด์เต้านม ซึ่งแต่ละประเทศจะคำนึงถึงปัจจัยหลายประการตั้งแต่

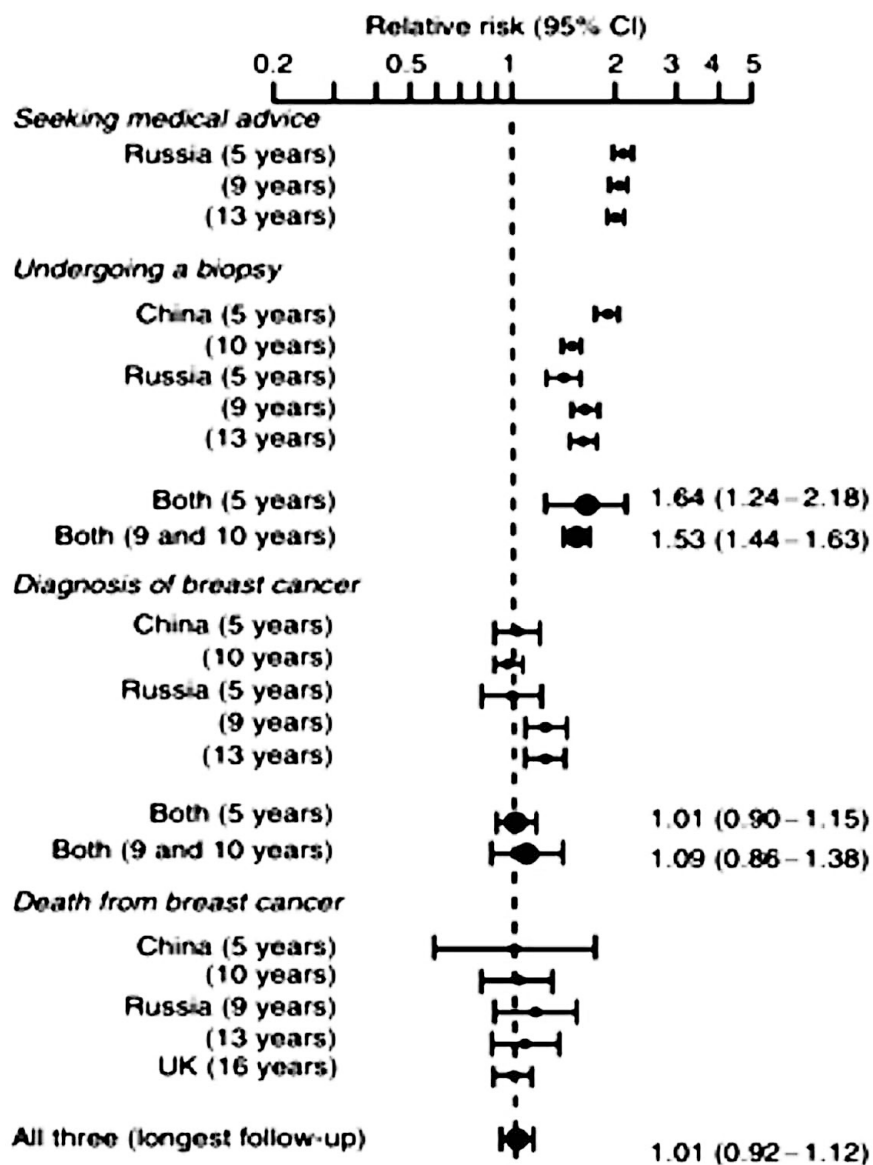
- 1) อุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านม
- 2) ค่าใช้จ่าย

- 3) ลักษณะเฉพาะของเต้านมเช่นความหนาแน่นของเต้านม
- 4) รายได้ประชาชาติ GDP
- 5) ประวัติเสี่ยงต่างๆรวมถึงความเสี่ยงทางพันธุกรรมเช่น BRCA mutation gene

การตรวจร่างกายตนเอง Breast self examination (BSE)

Hackshaw AK และคณะ⁸ ได้ทำ meta-

analysis ใน ปี 2003 เพื่อศึกษาผลการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม โดยการตรวจเต้านมตนเอง Breast Self Examination (BSE) ว่าช่วยลดอัตราเสียชีวิตหรือไม่ ผลสรุปว่า Breast Self examination ไม่ช่วยลดอัตราตายจากโรคมะเร็งเต้านม แต่อาจเพิ่มความเครียดในผู้มาคัดกรองจนต้องไปพบแพทย์บ่อยขึ้น รับประทานยาคลายเครียดมากขึ้น ดูจากรูปที่ 5



Trials of BSE training. The rates for specified outcomes are compared between women invited for BSE training and those who were not. A test for heterogeneity between the trials yielded a P-value of 0.94 in relation to the results on mortality.

รูปที่ 5

แต่หลังจากนั้นก็ยังมี การวิจัยใหม่ๆอย่างต่อเนื่องเกี่ยวกับ breast self examination (BSE) เพราะมีการพัฒนา การรักษาที่ดีขึ้น อาจส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมลดลง การคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วย BSE มีค่าใช้จ่ายถูกที่สุดเมื่อเทียบกับวิธีอื่นๆ ดังนั้นถึงแม้ประสิทธิภาพอาจไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างชัดเจน แต่ในหลายประเทศ ยกเว้นที่ไม่มียงบประมาณเพียงพอก็ยังใช้วิธี BSE อยู่ได้แก่กลุ่มประเทศแอฟริกาเช่น เอธิโอเปีย⁹ มาเลเซีย¹⁰ ประเทศอินโดนีเซีย¹¹ รวมทั้งประเทศไทย¹² ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้หญิงที่ตรวจร่างกายตนเองเป็นประจำมีขนาดมะเร็งเต้านมที่เล็กกว่า ระยะของมะเร็งที่น้อยกว่า และอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

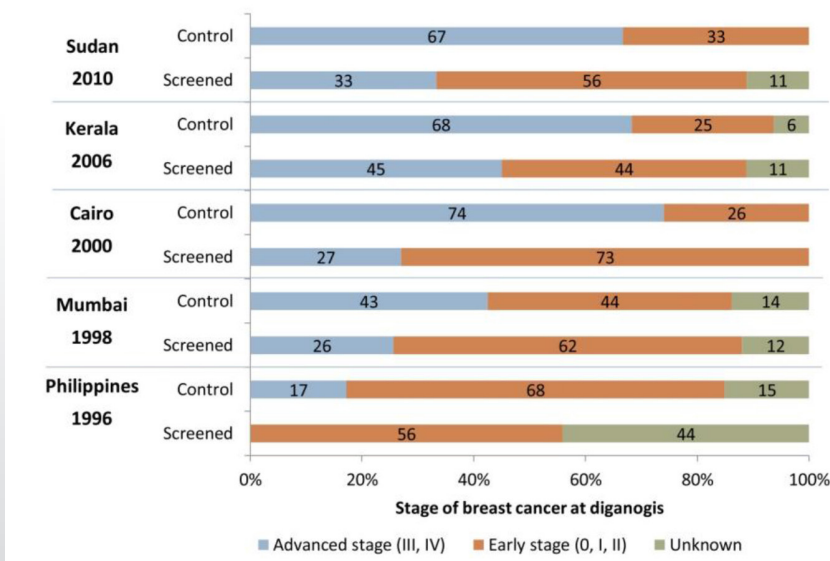
การตรวจร่างกายด้วยแพทย์ Clinical breast examination (CBE)

การตรวจเต้านมด้วยแพทย์ถือเป็นการคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมอย่างหนึ่งแต่จะงานศึกษาแบบ systematic reviews พบว่าในประเทศที่มีรายได้น้อย การคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วย mammography จะใช้ค่าใช้จ่ายสูง จึงแนะนำให้ใช้วิธีตรวจเต้านมด้วย

แพทย์เป็นประจำ (CBE) จะได้ประโยชน์และจะยิ่งดีมากกว่าประเทศที่มีประชากรจำนวนมากที่อายุน้อย และเป็นชาวเอเชีย

ข้อดีคือจะพบว่าในกลุ่ม CBE จะมีสัดส่วนมะเร็งระยะ early มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจนในการศึกษาของ เมืองและประเทศต่างๆเช่น ไคโร มุมไบ เคียราว่า ซูดาน ดูจากแผนภูมิที่ 2¹³

จากการศึกษาของ Ngan TT และคณะ¹³ ยังพบว่า CBE เหมาะสมกับประเทศที่มีรายได้น้อยมากกว่าการคัดกรองด้วยแมมโมแกรม และนำทำการศึกษาวิจัยในประชากรจำนวนมากของประเทศแถบเอเชียซึ่งมักพบมะเร็งเต้านมในคนอายุน้อยกว่า จากการทำ systemic review 11 ฉบับ ระหว่าง คศ. 1993-2019 พบว่า CBE ไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม แต่พบหลักฐานทางอ้อมว่า การกระทำการตรวจ CBE อย่างดีอาจได้ผลใกล้เคียงกับการคัดกรองด้วยแมมโมแกรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้หญิงอายุน้อยชาวเอเชียซึ่งช่วยให้ตรวจพบมะเร็งเต้านมเร็วขึ้น โดยเปลี่ยนจากระยะลุกลาม (advance) กลายเป็นระยะเริ่มต้น (early) ได้ถึง 17%-47%



แผนภูมิที่ 2 Downstaging effect of screening with clinical breast examination versus no screening, results from five randomised controlled trials. *Data table reporting the frequency, percentage, risk difference, and relative risk is presented.

ตารางที่ 1 แสดงงานวิจัยแต่ละประเทศด้วยวิธีการคัดกรองมะเร็งเต้านมแบบต่างๆ
เทียบกับ CBE รวมทั้งผลลัพธ์¹³

Summaries of included reviews characteristics and results					
Author (year)	Number of included studies	Focus only on CBE	AMSTAR 2b classification	Reports on outcomes	Conclusions on CBE
	a. RCT b. NRSI c. Systematic reviews			a. Mortality b. Downstaging c. False positive rate d. Sensitivity /Specificity/ Positive predicted value	
Fletcher SW(1993)	a.2 b.0 c.0	No	Low	a. No difference in mortality rate between MMR+CBE versus CBE b. Did not report c. Did not report d. 45-64%/99.1-99.7% /2.9-4%	+Mammography and CBE detect breast cancer in complementary manner +Careful CBE may be as effect as mammography regarding mortality reduction
Barton MB(1999)	a.4 b.4 c.0	Yes	Low	a. No difference in mortality rate between MMR+CBE versus CBE b. Did not report c. Did not report d. Pooled results: 54.%/94%/10.6%	+A well-conducted CBE can detect at least 50% of asymptomatic cancers and may contribute to mortality rate reduction in women screened ->Screening CBE should be conducted.
Humphrey LL(2002)	a.4 b.2 c.1	No	Moderate	a. 14-29% mortality reduction in trials of MMR+CBE. Mortality reductions in trials of MMR+CBE were similar to trials of CBE only. b. Did not report c. 13.4% d. 40-69%/88-99%/4-50%	+MMR has little additive benefit in the setting of a careful detailed CBE +No direct evidence that CBE decreases mortality.

Author (year)	Number of included studies	Focus only on CBE	AMSTAR 2b classification	Reports on outcomes	Conclusions on CBE
Kosters JP(2003)	a.1 b.0 c.0	No	High	a. Did not report b. Did not report c. Did not report d. Did not report	The only trial investigated CBE versus no screening was discontinued due to poor compliance → CBE cannot be recommended.
Elmore JG(2005)	a.4 b.3 c.2	No	Low	a. Did not report b. Did not report c. 20% d. 28-54%/94%/NR	+CBE detects some cancers missed by MMR.
Nelson HD(2009)	a.4 b.1 c.0	No	High	a. No difference in mortality rate between MMR+CBE vs CBE(RR=1.02,95% CI:0.78-1.33) b. Did not report c. Did not report d. 25.6%/NR/1%	+Trials of CBE are ongoing → no benefit on mortality has been shown at this point.
CTFPHC (2011)	a.4 b.2 c.0	No	High	a. No evidence was found to show that CBE reduced mortality due to BC or all-cause mortality b. Did not report c. Did not report d. Did not report	No evidence was found to support the benefit of CBE, either alone or in conjunction with mammography
Myers ER (2015)	a.3 b.6 c.1	No	Moderate	a, No effect of CBE alone on mortality(based on only 1 US case-control study which also found no effect of mammography on mortality) b. Did not report c. 0.9-5.7% d. Did not report	+Lack of evidence showing benefits of CBE alone or in conjunction with mammography +No studies assessing other critical outcomes.

Author (year)	Number of included studies	Focus only on CBE	AMSTAR 2b classification	Reports on outcomes	Conclusions on CBE
Hamashima C(2016)	a.1 b.6 c.1	No	Moderate	a. Based on 1 Japanese case-control study, among asymptomatic women,1CBE within 5 years: RR=0.45(95% CI:0.22-0.89)	+CBE is not recommended for population-based screening program due to insufficient evidence
IARC(2016)	a.6 b.10 c.1		Moderate	a. No difference in mortality rate between MMR+CBE vs CBE (RR=0.97,95% CI:0.62-1.52) b. Mumbai trial :Significant shift to a lower stage in the screening arm compared with the control arm(RR=1.45, 95%CI:1.09-1.93)Kerata trial:early-stage breast cancer was 43.8%in the intervention group versus 25.4% in the control group(P=0.023)c.5.7% d. 52*85%/93.4-96%/1-4%	+There is sufficient evidence that screening by CBE alone shifts the stage distribution of tumours detected towards a lower stage +There is inadequate evidence that screening by CBE alone reduces breast cancer mortality
Mandrik O(2019)	a.0 b.0 c.10	No	Moderate	a. No solid evidence of mortality reduction b. Acknowledged but did not summarise the evidence c. Higher rate of false — positive rates(did not report how higher) d. 28-36%in the community, 47-69% in RCTs in all except 1 review/>88% in all reviews/NR	+The review could not summarise evidence on down-staging but IARC report concluded there are sufficient evidence for this outcome +More original research on benefits and harms of CBE is required. +Lack of research in LMICs → evidence cannot be generalized to these settings

CBE Clinical breast examination , MMR mammography ,NR Did not report ,NRSI Non-randomized studies of interventions ,RCTs randomized controlled trials

a Included results from the full report version(grey literature)

b AMSTAR stands for A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews(<https://Amstar.ca>),The AMSTAR checklist contains 16 items of which,7items are marked as critical.

Mammography

การคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วย mammography เป็นมาตรฐานใช้กันในหลายประเทศโดยเฉพาะในประเทศพัฒนา แล้วเช่นสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักรและประเทศในยุโรปจากงานวิจัย¹⁴ ในตารางที่ 2 แสดงถึงระยะห่างระหว่างการคัดกรอง มะเร็ง

เต้านมด้วย screening mammography ในแต่ละประเทศเช่น แคนาดา เดนมาร์ก นอร์เวย์ ฟินแลนด์ อิตาลี สเปน นิวซีแลนด์ ซึ่งจะแตกต่างกันตั้งแต่ 1.5-3 ปี และแต่ละช่วงอายุและน้อยที่สุด 40 ปี มากที่สุด 74 ปี

ตารางที่ 2 แสดงระยะห่างของการคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมในหลายประเทศ¹⁴

Reference (by Country and Date)	Region	Age Range of Screening	Screening Interval	Comparison Group(s)	Accrual/follow up Period in Screening Group	Accrual/follow up Period in Comparison Group	Person-Years Study/Comparison Groups (Average Population)
Coldman, 2014	7 provinces, Canada	40-79 depending on province	2 years ¹	Contemporaneous	1990-2009	Same	20,155,000
Beau, 2018	Copenhagen, Denmark	50-69	2 years	Regional and historical	1991-2007	1977-1991 (pre-screening) 1991-2007 (screening)	976,743/17,804,549
Njor, 2015	Funen, Denmark	50-69	2 years	Regional and historical	1993-2007/09	1979-1993/95 (pre-screening) 1993-2007/09 (screening)	870,465/7,096,056; 828,508; 6,151,011
Olsen, 2005	Copenhagen, Denmark	50-69	2 years	Regional and historical	1991-2001	1981-1991 (pre-screening) 1991-2001 (screening)	430,823, 634,224; 4,396,417, 4,055,004
Parvinen, 2015	Turku, Finland	40-74	2 years ²	Regional and historical	1987-2009	1976-1986 (pre-screening) 1987-2009 (screening)	853,297 Helsinki: 2,700,574; Rest of Finland: 21,761,900
Sarkeala, 2008	8 municipalities, Finland	50-69	2 years	Historical	1992-2003	1974-1985 (pre-screening) 1992-2003 (screening)	228,527
Sarkeala, 2008	260 municipalities, Finland	50-69	2 years	Historical	1992-2003	1974-1985 (pre-screening) 1992-2003 (screening)	2,731,268
Anttila, 2002	Helsinki, Finland	50-59	2 years	Contemporaneous ³	1986-1997	Same	161,400/155,400
Hakama, 1997	Finland	50-64	2 years	Contemporaneous	1987-1989/1992	Same	400,804/299,228
Puliti, 2012	Florence, Italy	50-69	2 years	Contemporaneous	1991-2007/08	Same	50-59: 270,399/113,409
Paci, 2002	Florence, Italy	50-69	2 years	Contemporaneous	1990-1996/99	Same	60-69: 233,543/151,615 254,890

Reference (by Country and Date)	Region	Age Range of Screening	Screening Interval	Comparison Group(s)	Accrual/follow up Period in Screening Group	Accrual/follow up Period in Comparison Group	Person-Years Study/Comparison Groups (Average Population)
Van Dijck, 1997	Nijmegen, Netherlands	68-83	2 years	Regional	1977-1990	1978-1990	60,313/61,832
Peet, 1995	Nijmegen, Netherlands	35-49	2 years	Regional	1975-1990	1976-1990	166,307/154,103
Taylor, 2019	New Zealand	50-64 45-49/ 65-69	2 years	Historical	2001-03/ 2009-11 2006-08/ 2009-11	1996-98/ 2004-06 2001-03/ 2004-06	930,000/766,000 480,000/409,000 249,000/205,000 ⁴
Weedon-Fekjaer, 2014	Norway	50-69	2 years	Contemporaneous	1986-2009	Same	2,407,709/ 12,785,325
Hofvind, 2013	Norway	50-69	2 years	Contemporaneous ⁵	1996- 2009/10	Same	4,814,060/ 988,641
Ascunce, 2007	Navarre, Spain	50-69	2 years	Historical	1991-2001/ 1997-2001	1980-1990/ 1986-1990	293,000/ 289,0006
Hellquist, 2011	Sweden	40-49	1.5-2 years	Regional	1986-2005	Same	7,261,415/ 8,843,852
SOSSEG, 2006	13 counties, Sweden	depending on county	2 years	Historical	1980-2001 depending on county	1958-1989 depending on county	7,542,833/ 7,265,841
Tabar, 2003	1 Ostergotland and Dalarna, Sweden	40-69	1.5-2 years	Historical	1978-1997	1958-1977	2,399,000/ 2,416,000
Jonsson, 2003	10 counties, Sweden	70-74	2 years	Regional and historical	1986-1998	1976-1988 (pre-screening) 1986-1998 (screening)	1,251,300/ 580,100; 533,400;1,162,800
Jonsson, 2003	Gavleborg, Sweden	40-64	2 years ⁷	Regional and historical	1974-1986/ 1998	1974-1986/1998 (screening)	855,000/ 2,581,000; 12,619,000
Jonsson, 2001	7 counties, Sweden	50-69	2 years	Regional and historical	1986-1994/97	1987/1990 (screening) (pre-screening) 1967-1993/97	2,036,000/ 1,265,000; 2,046,000; 1,296,000
Johns, 2017	England and Wales, UK	49-64	3 years	Contemporaneous	1991-2005 ⁸	Same	1,675,356/ 4,719,228
UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group, 1999	Guildford and Edinburgh, UK	45-64	2 years	Regional	1979-1995	Same	(45,607/ 127,123)
Thompson	Washington, USA	40+ if high risk/ 50+if low risk	3 years	Contemporaneous	1982-1988	Same	(94,656)

¹ Two Provinces, British Columbia and Nova Scotia, invited women aged 40-49 annually; ² Women aged 40-49 were invited yearly for women born in even years, triennially for women born in odd years; ³ Invited women born 1935-1939 were compared with uninvited women born in 19 1930-1934 934; ⁴ Estimated from data in the paper; ⁵ All women followed from 1986 but screening began in 1995; ⁶ Estimated from data in the paper; ⁷ The a average interval between the first and second, and second and third round was 38 months (range 22-65), but was 23 months between rounds 3 and 4; ⁸ The 15- year period 1991-2005 was partitioned into observation periods of two years accrual and up to nine years follow-up.

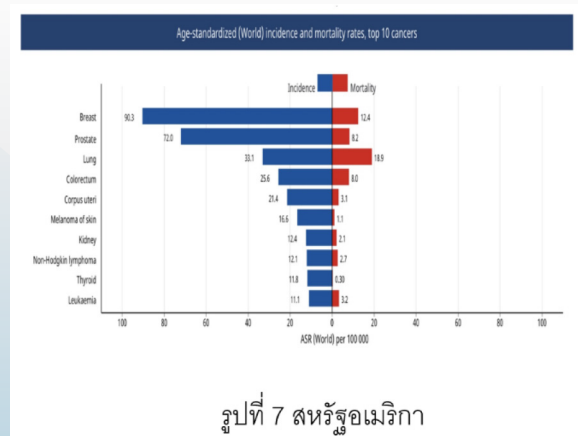
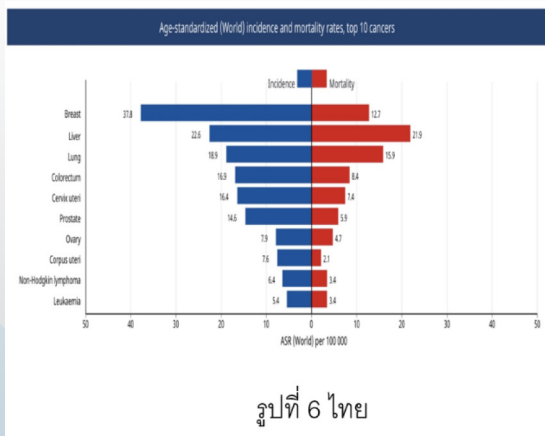
การคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งเต้านม

พบว่าจากข้อมูล 22 การศึกษาในตารางที่ 2 พบว่าการคัดกรองช่วยลดความเสี่ยงได้ไม่มากนัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาใหญ่ๆ เช่น SOSSEG หรือ Johns พบว่าอัตราการเสียชีวิตลดลงกว่า 20-30% แต่ถ้ารวมทั้งหมดทุกการศึกษาจะได้ pooled analysis rate ratio เท่ากับ 0.78 ($p < 0.001$) การศึกษาวิจัยของ Azamjah และคณะในปี คศ 2015¹⁵ พบว่าในแต่ละประเทศพบมีอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศกำลังพัฒนา แต่ประเทศที่ร่ำรวยกลับมีอัตราการเสียชีวิตไม่เพิ่มขึ้นดังจะเห็นได้จากตารางที่ 3

มะเร็งเต้านมซึ่งเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงไทย แต่อย่างไรก็ดีอุบัติการณ์ก็ยิ่งห่างจาก สหรัฐอเมริกาหรือสหราชอาณาจักรรวมทั้งประเทศต่างๆในยุโรปทั้งหลายอยู่มาก ดังจะให้เห็นจาก สถิติจาก GLOBOCAN 2020 รูปที่ 6 จากประเทศไทย 37.8 ต่อแสนประชากร¹⁶เทียบกับรูปที่ 7 จาก สหรัฐอเมริกา 90.3 ต่อแสนประชากร¹⁷

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ยอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม สำหรับ แต่ละภูมิภาคของโลกระหว่าง ปี คศ 1995 ถึง 2015¹⁵

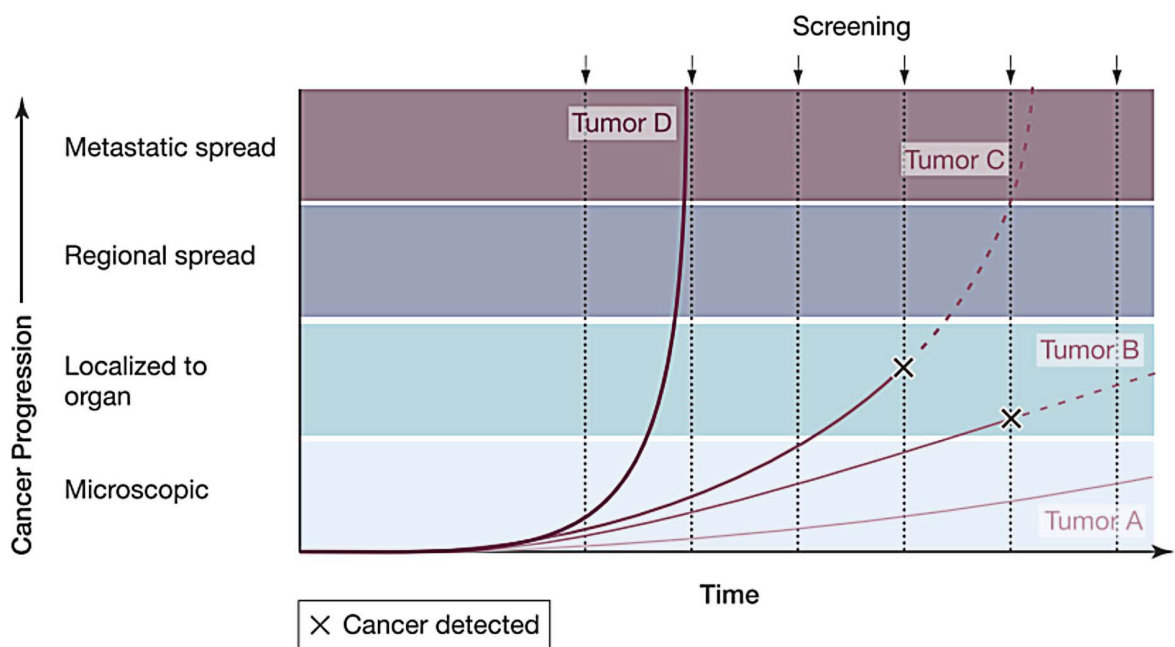
ภูมิภาค	ปี ค.ศ.					
	1990	1995	2000	2005	2010	2015
Sub-Saharan Africa	6.63(2.52)	6.67 (2.46)	6.99 (2.76)	7.11(3.16)	7.18(3.00)	7.66 (3.24)
North Africa and Middle East	6.91 (3.15)	7.58 (3.43)	8.17 (3.67)	8.70 (3.99)	9.12 (4.06)	9.72(4.00)
South Asia	6.12 (3.49)	6.79 (4.29)	7.35(4.81)	7.80 (5.17)	8.30 (5.20)	9.14 (5.25)
Southeast Asia, East Asia, and Oceania	9.06 (4.40)	10.11 (4.90)	11.35(5.43)	12.53 (5.63)	13.72 (5.95)	14.70 (6.47)
Latin America and Caribbean	12.12 (7.16)	13.53 (8.01)	14.94 (8.92)	16.08 (9.36)	17.95 (10.39)	19.64 (11.25)
Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia	20.43(9.74)	22.63(10.76)	24.27(11.45)	25.33 (11.49)	26.02 (11.25)	26.99 (11.61)
High-income	32.06(12.94)	32.56 (12.37)	32.08 (11.30)	31.36 (10.01)	31.29 (9.56)	32.42 (9.64)



ยังห่างกันเกือบ 3 เท่าตัว ดังนั้นการจะพิจารณาหลักเกณฑ์การคัดกรองโรคควรคำนึงถึงหลายๆด้าน ได้แก่ อุบัติการณ์ของโรค (incidence) ความรุนแรงของโรคอาจดูได้จาก mortality rate การดำเนินของโรค (progression of disease) ประสิทธิภาพในการคัดกรองอาจดูได้จาก false negative, false positive และ accuracy ประสิทธิภาพในการรักษา (efficacy of treatment) และความคุ้มค่าของการคัดกรอง (worthiness of screening)

หากดูในแง่ mortality ของโรคมะเร็งเต้านมในประเทศไทยอัตราเสียชีวิตถึง 1 ในสามซึ่งมากกว่าประเทศพัฒนาแล้วเช่นสหรัฐอเมริกา อัตราเสียชีวิตเฉลี่ยเพียง 14% ก็น่าจะสนับสนุนให้มีการคัดกรองของโรคมะเร็งเต้านม แต่หากดูในแง่อื่นๆเช่นการ

ดำเนินของโรค จะพบว่ามะเร็งเต้านมมีหลาย molecular subtype โดยแบ่งเป็น 4 ชนิด ได้แก่ luminal A, luminal B, Basal like และ Her-2 ซึ่งการดำเนินโรคเร็วช้าแตกต่างกันมาก บางครั้ง luminal A ในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยอาจมีโรคมะเร็งได้นานนับ 10 ปี โดยโรคไม่มีการแพร่กระจายหรือทำให้เกิดการเสียชีวิตเลยก็ได้ ซึ่งการคัดกรองอาจให้โทษด้วยซ้ำ (Tumor A) ในทางตรงกันข้าม โรคมะเร็งเต้านมชนิด basal อาจพัฒนาอย่างรวดเร็วจากเพิ่งเริ่มเป็นจนทำให้คนป่วยเสียชีวิตภายใน 3-6 เดือนก็ได้ ดังนั้นการคัดกรองโรคทุก 1 ปี อาจไม่ทันเวลาทำให้ได้ประโยชน์จากการคัดกรองโรค (Tumor D) แต่หากการดำเนินค่อยเป็นค่อยไปเหมือนกับ Tumor B, C การคัดกรองจะได้ประโยชน์สูงสุด ดังรูปที่ 8¹⁸



รูปที่ 8

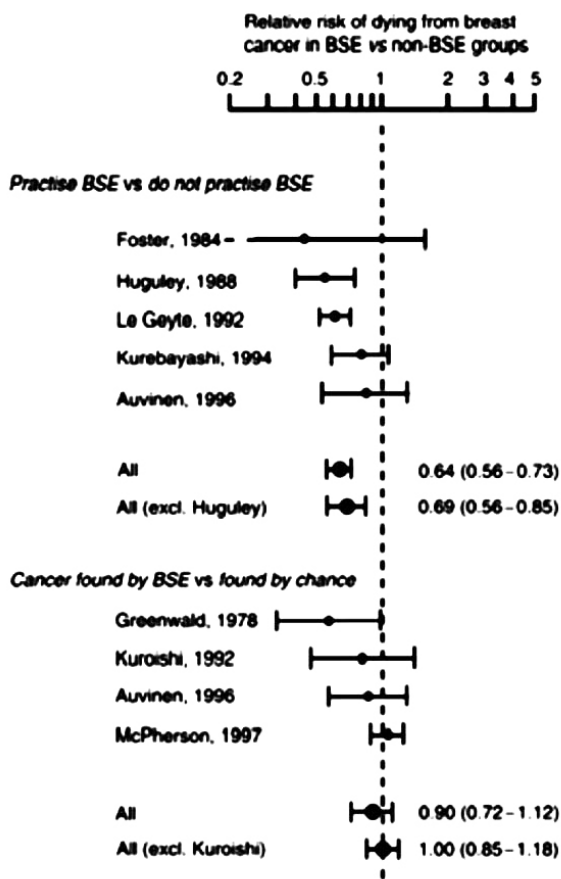
หากจะดูประสิทธิภาพในการคัดกรองโรคมะเร็งเต้านม คงต้องมาดูว่าปกติการคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมมี 3 วิธีการใหญ่ๆได้แก่

- 1) ให้ผู้ป่วยค่อยๆหั่นตรวจคลำหน้าอกตนเองเป็นประจำทุกๆเดือน (breast self examination)
- 2) ให้แพทย์ตรวจร่างกายเป็นประจำ (clinical breast examination) หรือ
- 3) ตรวจแมมโมแกรมทุกปี

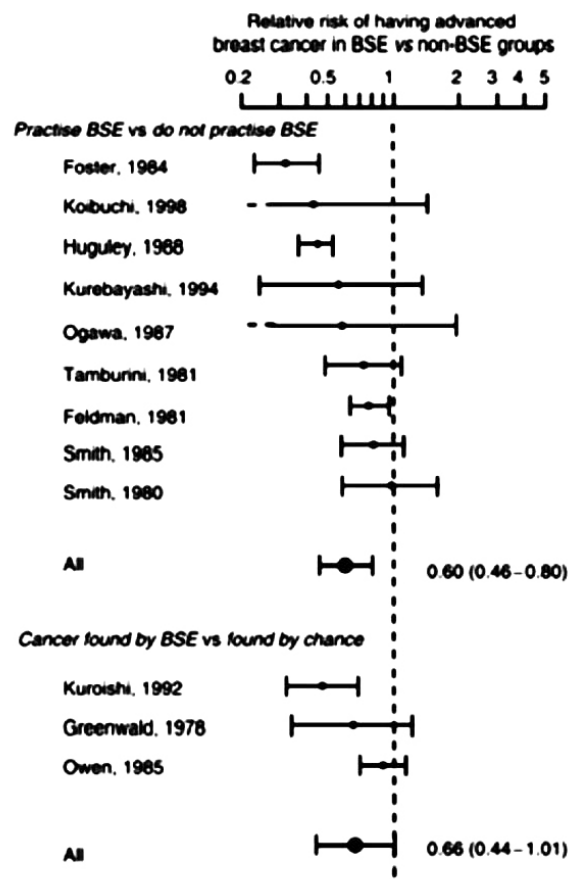
ตั้งแต่ ค.ศ.2003 มี meta analysis จากสหราชอาณาจักร พบว่า การตรวจคลำหน้าอกตนเองเป็นประจำ Breast self-examination (BSE) ไม่ช่วย

ลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม หรือลดสัดส่วนการเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายเลย เมื่อเทียบกับกลุ่มคนที่ไม่ได้คลำหน้าอกตนเองเป็นประจำ แต่กลับเพิ่มความเสี่ยงที่ผู้ป่วยที่คลำเต้านมตัวเองเป็นประจำกลับมีความวิตกกังวลสูง จนต้องไปหาจิตแพทย์มากกว่า ดูจากแผนภูมิที่ 3, 4⁸

แต่ก็พบว่า การคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมด้วยการตรวจด้วยแมมโมแกรมเป็นประจำทุกปีสามารถลดอัตราเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมได้ในช่วงกลุ่มอายุ 50-74 ปีหลังจากติดตามอาการนาน 7-9 ปี¹⁹



แผนภูมิที่ 3 Observational studies of women with breast cancer, comparing the breast cancer death rates between the BSE and non-BSE groups. A test for heterogeneity between the studies yielded a P-value of 0.41 for those studies based on women who practise BSE and a P-value of 0.26 for those based on finding cancer by BSE.



แผนภูมิที่ 4 Observational studies of women with breast cancer, comparing the rates of advanced breast cancer between the BSE and non-BSE groups. A test for heterogeneity between the studies yielded a P-value of < 0.001 for those studies based on women who practise BSE and a P-value of 0.051 for those based on finding cancer by BSE.

ตารางที่ 4 Summary Relative Risk (RR) Estimates and 95% Confidence Intervals (CIs) From Meta-analysis by Age and Screening Variables (16)

Variable	Women Aged 40-74 y, RR (95% CI)	Women Aged 50-74 y, RR (95% CI)	Women Aged 40-49 y, RR (95% CI)
Study design			
Case-control studies*	0.62 (0.49-0.77)†	0.45 (0.29-0.70)‡	1.23 (0.31-4.81)†
Randomized controlled trials	0.79 (0.71-0.87)	0.77 (0.69-0.87)	0.92 (0.75-1.13)
No. of mammographic views			
1	0.76 (0.64-0.90)	0.70 (0.58-0.84)	1.02 (0.73-1.44)
2	0.80 (0.70-0.92)	0.83 (0.71-0.97)	0.87 (0.68-1.12)
Screening interval, mo			
12	0.77 (0.61-0.96)	0.77 (0.59-1.0)	0.99 (0.72-1.37)§
18-33	0.79 (0.70-0.89)	0.77 (0.68-0.88)	0.88 (0.68-1.14)
Duration of follow-up, y			
7-9	0.78 (0.69-0.89)	0.73 (0.63-0.84)	1.02 (0.82-1.27)
10-12	0.77 (0.68-0.86)	0.76 (0.67-0.87)	0.83 (0.65-1.06)
Duration of screening, y 			
3-5	0.79 (0.66-0.94)	0.76 (0.62-0.95)	0.98 (0.74-1.29)
8-10	0.78 (0.69-0.90)	0.78 (0.67-0.90)	0.86 (0.64-1.16)
Clinical breast examination			
No	0.78 (0.68-0.89)	0.76 (0.65-0.88)	0.91 (0.68-1.23)
Yes	0.79 (0.67-0.95)	0.80 (0.66-0.98)	0.93 (0.71-1.22)¶
Study start date			
Before 1980	0.77 (0.68-0.86)	0.76 (0.67-0.87)	0.83 (0.65-1.06)
1980 and after	0.87 (0.67-1.12)	0.83 (0.63-1.1)	1.16 (0.80-1.67)
All studies	0.75 (0.68-0.83)†	0.74 (0.66-0.83)	0.93 (0.76-1.13)†

*Case-control studies were not included in meta-analysis for number of mammographic views, screening interval, duration of follow-up, duration of screening, clinical breast examination, and study start date.

†Includes women aged 35 to 39 years from the Nijmegen study.

‡ χ^2 test for heterogeneity; $P=.2$.

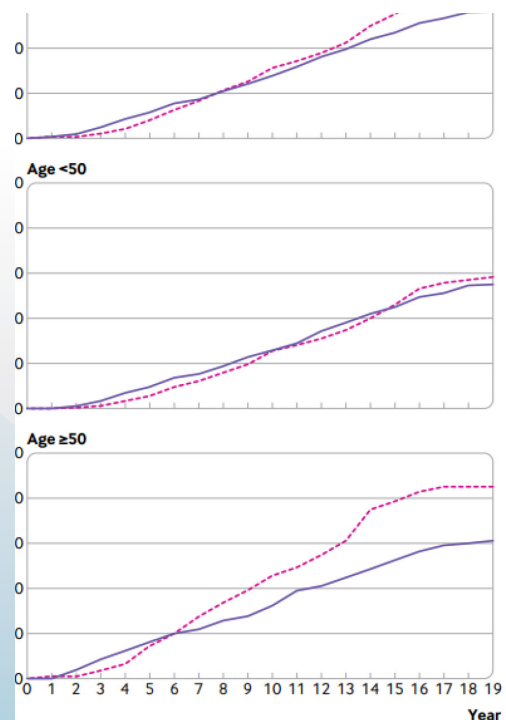
§ χ^2 test for heterogeneity; $P=.09$.

¶Number of mammography screening rounds times screening interval.

|| P test for heterogeneity; $P=.18$.

แต่อย่างไรก็ดีจะพบว่างานวิจัยในระยะหลังๆ อัตราการเสียชีวิตที่ลดลง เกิดจากประสิทธิภาพการรักษา มะเร็งเต้านมดีขึ้นมาก ซึ่งมากกว่าการ screening mammography⁶

รวมทั้งมี RCTs ใหม่ ๆ จากกลุ่มประเทศที่รายได้ไม่สูงนักเช่นอินเดียได้ทำการวิจัยพบว่าการตรวจร่างกาย ด้วยแพทย์เป็นประจำทุกปีก็สามารถลดอัตราเสียชีวิตจาก มะเร็งเต้านมในกลุ่มประชากรอายุมากกว่า 50 ปี ดูจากรูปที่ 9²⁰



รูปที่ 9

สรุปตารางที่ 5 วิธีการคัดกรองมะเร็งเต้านมในแต่ละประเทศ ช่วงอายุ และระยะห่าง

Country	Organization	method	Age	Interval(year)	Reference
USA	USPSTF	Mammography	50-74	2	(21)
USA	ACS	Mammography	45-54	1	(22)
			55- (LE-10)	2	
UK	NHS	Mammography	50-71	3	(23)
Europe	ECIBC	Mammography	45-49	2-3	(24)
			50-69	2	
			70-74	3	
Japan	JRGDBCSG	Mammography	40-74	1	(25)
		Mammography plus CBE	40-64	1	
Taiwan	TBCSEG	Mammography	45-69	2	(26)
Singapore	SCS	Mammography	40-49	1	(27)
		Mammography	> 50	2	
Malaysia	NCSM	Mammography	50-74	2	(28)
India	TMC, Mumbai	CBE	50-64	2	(20)
Vietnam	NCCP,WHO	CBE	40-55	1	(29)

ตารางที่ 6 สรุปประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเทียบกับความคุ้มค่าใน กลุ่มประเทศกำลังพัฒนา³⁰

ผู้วิจัย (ปี)	ประเทศ	เครื่องมือที่ใช้	เปรียบเทียบ	ประชากร	ความถี่	ผลลัพธ์	เครื่องมือชี้	ผลสรุป
Zelle et al, (2012)	Ghana	CBE, MAR, MS	Screening modalities	40-69 yrs.	Biennially	DALs	CER	Both CBE and MAR are CE while MS is not
Nguyen et al, (2013)	Vietnam	CBE	No program	40-55 yrs.	Yearly	LYS	ICER	CBE is very CE
Kang et al, (2013)	Korea	MS	No screening	≥40 yrs	Biennially	LYS	ICER	NCSP seems CE
Ulloa-Perez et al, (2016)	Mexico	MS	No program	25-75 yrs.	Every 3 yrs	DALYs	ICER	MS is highly CE when performed every 3 years
Ozmen et al, (2017)	Turkey	MS	No screening	40-69 yrs.	Biennially	LYS	ICER	Biennial MS is highly CE
Nguyen et al, (2018)	Vietnam	MS	No screening	≥45 yrs.	Yearly	LYG	ICER	High risk Population based screening is CE CBE cost
Okonkwo et al, (2018)	India	CBE, MS	No screening	40-60 yrs	Every 5 yrs.	LYG, LYS	ICER	Effectiveness compares with that of MS
El Mahi et al, (2018)	Morocco	CBE	No screening	45-69 yrs	Biennially	LYS	ICER	Biennial CBE is not CE
Sun et al, (2018)	China	MS and US	No screening	45-69 yrs	1,3,5 yrs.	QALYS	ICER	High risk screening every 3 years is CE

CBE: clinical breast examination; MAR: mass media awareness raising; MS: mammography screening; US: Ultrasonography; yrs: years; DALYs: daily adjusted life years; LYS: life years saved; LYG: life years gained; QALYs: quality adjusted life years; CER: cost-effectiveness ratio; ICER: incremental-cost-effectiveness ratio; CE: cost-effective

แนวทางการคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งเต้านมตาม NCCN guideline

หากเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์มะเร็งเต้านมของประเทศต่างๆในโลกรวมทั้งจำแนกตามช่วงอายุ (รูปที่ 10)³¹ จะเห็นได้ว่า ประเทศในแถบเอเชียมีอุบัติการณ์ต่อแสนประชากรที่ต่ำกว่า แต่ช่วงอายุที่พบบ่อยที่สุดจะอยู่ในช่วงอายุที่น้อยกว่าอย่างเห็นได้ชัดก็หมายความว่า ประเทศในแถบเอเชีย หากจะคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมอาจเริ่มที่อายุน้อยกว่า เช่น 40 ปี แต่อัตราการเกิดโรคมะเร็งไม่ชุกชุมมากอาจเว้นระยะห่างเป็นทุก 2-3 ปี หากไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น ประวัติญาติใกล้ชิดเป็นมะเร็งเต้านมหรือรังไข่

ขั้นตอนการคัดกรองและวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านม³² จะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 ส่วนคือ

- 1) กลุ่มคัดกรองที่ไม่มีอาการ
- 2) กลุ่มที่มีอาการ

โดยกลุ่มที่ไม่มีอาการจะแบ่งเป็น 2 ส่วนคือ ส่วนแรกมีความเสี่ยงปกติ ส่วนที่ 2 มีความเสี่ยงสูงกว่าปกติ

1. ส่วนที่มีความเสี่ยงปกติจะแบ่งเป็น 2 ช่วงอายุ คือ ช่วงที่ 1 อายุ 25 ปีขึ้นไปแต่น้อยกว่า 40 ปี จะใช้วิธีติดตามอาการทางคลินิก (clinical encounter) ทุกๆ 1-3 ปี และแนะนำให้เฝ้าระวังโรค มะเร็งเต้านม (breast awareness) ส่วนช่วงที่ 2 อายุไม่น้อยกว่า 40 ปี จะใช้วิธีติดตามอาการ ทางคลินิกทุกปี (Annual clinical encounter), แมมโมแกรมทุกปี และ แนะนำ

ให้เฝ้าระวังโรค มะเร็งเต้านม(breast awareness)

2. ส่วนกลุ่มที่เสี่ยงสูงจะแบ่งเป็น 4 ส่วนคือ

2.1. กลุ่มที่มีความเสี่ยงมะเร็งเต้านมตลอดช่วงชีวิต (Lifetime risk) เกิน 20% โดยมากดูจากประวัติ ครอบครัว กลุ่มนี้แนะนำให้

- 1) พบแพทย์ตรวจประเมินปีละ 1-2 ครั้ง เริ่มตั้งแต่อายุ 21 ปี ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ ด้านพันธุศาสตร์ หรืออาจส่งพบแพทย์เฉพาะทางด้านเต้านม
- 2) ตรวจแมมโมแกรมเป็นประจำทุกปี โดยเริ่มที่อายุ ผู้ที่อายุน้อยที่สุดในครอบครัวที่เป็นมะเร็ง เต้านมลบด้วย 10 แต่ไม่เริ่มก่อนอายุ 30 ปี และไม่เริ่มหลังอายุ 40 ปี

3) แม่เหล็กไฟฟ้าทุกปี โดยเริ่มที่อายุผู้ที่น้อยที่สุดในครอบครัวลบด้วย 10 แต่ไม่เริ่มก่อนอายุ 25 ปี และไม่เริ่มหลังอายุ 40 ปี

4) พิจารณาลดความเสี่ยงมะเร็งเต้านม (breast cancer reduction risk)

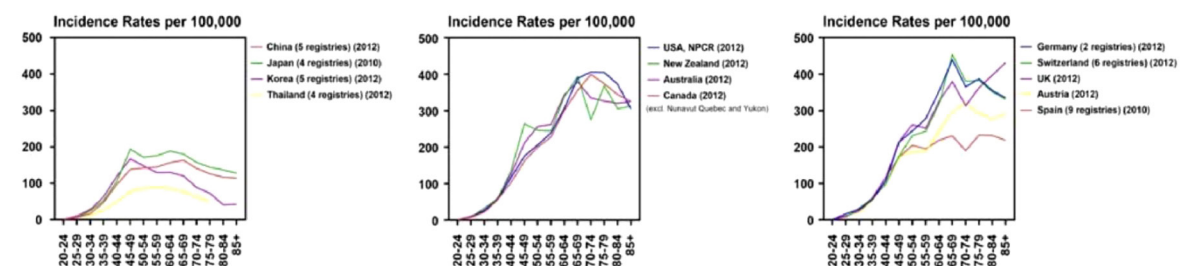
5) เฝ้าระวังโรคมะเร็งเต้านม

2.2. กลุ่มที่ได้รับการฉายแสงบริเวณทรวงอกในช่วงอายุ 10-30 ปี หากปัจจุบันอายุน้อยกว่า 25 ปี ให้

1) ปรึกษาแพทย์ทุกปีเริ่มต้นที่ 8 ปีหลังฉายแสง

2) เฝ้าระวังโรคมะเร็งเต้านม หากอายุน้อยกว่า 25 ปี

1) ให้พบแพทย์ปีละ 1-2 ครั้งโดยเริ่ม 8 ปี หลังฉายแสงหรือ



รูปที่ 10 Differences in age-standardized incidence of female breast cancer by country (created based on the information in World Health Organization).

2) แมมโมแกรมทุกปีโดยเริ่ม 8 ปี หลังฉายแสงแต่ไม่ก่อนอายุ 30 ปี หรือ

3) MRI Breast ทุกปีโดยเริ่มต้น 8 ปี หลังฉายแสง แต่ไม่เริ่มทำก่อนอายุ 25 ปี หรือ

4) พิจารณาลดความเสี่ยงมะเร็งเต้านม (breast cancer risk reduction)

5) ฝ้าระวังโรคมะเร็ง เต้านม

2.3. กลุ่มอายุไม่น้อยกว่า 35 ปี ที่มีความเสี่ยงเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามภายใน 5 ปี ไม่ต่ำกว่า 1.7% ควรปรึกษาแพทย์ปีละ 1-2 ครั้ง และแมมโมแกรมทุกปี และพิจารณาลดความเสี่ยงโรคมะเร็งเต้านมและฝ้าระวังโรคมะเร็งเต้านม

2.4. กลุ่มที่มีเนื้อเยื่อชนิด Lobular neoplasm (LCIS/ALH) หรือ ADH และมีความเสี่ยงเป็นมะเร็งเต้านม ตลอดชีวิต (lifetime risk) มากกว่า 20% ควรปรึกษาแพทย์ปีละ 1-2 ครั้ง โดยเริ่มเมื่อตรวจพบ เนื้อเยื่อดังกล่าว และแมมโมแกรมทุกปี และพิจารณา MRI breast เริ่ม หลังตรวจพบเนื้อเยื่อผิดปกติ หรือจะตรวจ contrast-enhanced mammography หรือ whole breast ultrasonography หรือพิจารณาลดความเสี่ยงโรค มะเร็งเต้านมและฝ้าระวังโรคมะเร็งเต้านม

2.5. กลุ่มที่ตรวจ pedigree แล้วคิดว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมให้ส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านพันธุศาสตร์

โดยกลุ่มที่มีอาการจะแบ่งเป็น 7 กลุ่มปัญหาได้แก่

1. คลำได้ก้อน (Palpable mass) จะแบ่งเป็น 2 ช่วงอายุ

1.1. อายุไม่น้อยกว่า 30 ปี ซึ่งจะส่งตรวจ diagnostic mammography + ultrasound ซึ่งผลลัพธ์จะแบ่งได้เป็น 3 อย่างกล่าวคือ

1.1.1. Mammography findings :

negative, benign หรือ probably benign และ ultrasound findings : BIRADS 1-3 ถ้าตรวจร่างกายแล้วสงสัยแนะนำให้เจาะตรวจด้วย core needle biopsy แต่ถ้าไม่สงสัย แนะนำตรวจร่างกายกับแพทย์ปีละ 1-2 ครั้งจนครบ 2 ปี ถ้าก้อนโตขึ้นหรือน่าสงสัยแนะนำให้เจาะตรวจ ถ้าไม่เปลี่ยนแปลงกลับไปคัดกรอง ตามปกติ

1.1.2. Mammogram findings : negative, benign หรือ probably benign และ ultrasound findings พบก้อนเนื้อ solid, complex (Solid และ cystic), complicated mass

1.1.2.1. Solid mass กรณี BIRADS3 หากตรวจร่างกายไม่น่าสงสัยก็ติดตามทุกๆ 6 เดือนจนครบ 2 ปี หากสงสัยแนะนำให้ตรวจ core needle biopsy

1.1.2.2. Complex cystic and solid mass จะเป็น BIRADS4 หรือ 5 แนะนำให้เจาะตรวจ core needle biopsy

1.1.2.3. Suspected complicated cyst ทำได้ตั้งแต่เจาะตรวจเลย หรือ ถ้าเป็น BIRADS2 ก็ติดตามได้, ถ้าเป็น BIRADS3 ติดตามทุกๆ 6 เดือนจนครบ 2 ปี หากโตขึ้นหรือสงสัย ให้เจาะตรวจ หากคงที่หรือเล็กลงก็ติดตามต่อ

1.2. อายุน้อยกว่า 30 ปี ทำได้ 2 แบบคือ

1.2.1. ตรวจด้วยอัลตราซาวด์ว่าเป็นแบบไหนและปฏิบัติตามข้อ 1.1.2 หรือถ้าอ่านเป็น BIRADS2 simple cyst ไม่ต้องทำอะไร คัดกรองปกติ หรือถ้า ultrasound เป็น BIRADS1 ให้ดูว่าตรวจร่างกายว่าเจออะไร ถ้าไม่พบความผิดปกติให้ติดตามตรวจร่างกายทุก 3-6 เดือน แต่ถ้าพบตรวจแล้วก้อนน่าสงสัยแต่อัลตราซาวด์ เป็น BIRADS1 ให้ส่งตรวจ แมมโมแกรมเพิ่ม หากเป็น BIRADS 1-2 ให้ติดตาม 3-6 เดือน หากโตขึ้นหรือน่าสงสัย มากขึ้น

ก็เจาะตรวจ ยกเว้นเท่าเดิมหรือเล็กลงก็ติดตามทุก 3-6 เดือน ถ้าพบเป็น BIRADS3 ก็ให้ติดตามทุก 3-6 เดือนจนครบ 2 ปี หากผิดปกติหรือโตขึ้น ก็เจาะตรวจ หากไม่เปลี่ยนแปลงก็ให้ติดตามไป หากเป็น BIRADS 4-5 ต้องเจาะตรวจชิ้นเนื้อ

1.2.2. ถ้าคลินิกไม่สงสัยอาจติดตามอาการถ้าก็หายไปที่ไม่ต้องทำอะไร แต่ถ้าก้อนยังคงอยู่ คอยส่งตรวจอัลตราซาวด์เต้านม

2. กรณีของเหลวไหลจากหัวนมโดยคลำก้อนไม่ได้แบ่งเป็น 2 กรณีคือ

2.1 แบบไม่ได้ไหลออกมาเอง หรือ ออกมาหลายๆท่อน้ำนม แบ่งเป็น 2 ช่วงคือ

2.1.1. อายุน้อยกว่า 40 ปี ให้สังเกตอาการและแนะนำให้หยุดการบีบหัวนมและหากพบว่ามีการไหลของของเหลวออกมาจากหัวนมเอง ให้มาพบแพทย์

2.1.2. อายุมากกว่า 40 ปี ให้คัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรมถ้ายังไม่ได้ตรวจในรอบ 1 ปีที่ผ่านมาและ แนะนำให้หยุดการบีบหัวนมและหากพบว่ามีการไหลของของเหลวออกมาจากหัวนมเองให้มาพบแพทย์

2.2 แบบไหลออกมาเอง ไหลต่อเนื่องแบบซ้ำแล้วซ้ำอีก ซ้ำเดียว ออกมาจากท่อน้ำนมเดียว และสีใสหรือเป็นเลือด แบ่งเป็น 2 ช่วงตามอายุโดยอายุน้อยกว่า 30 ปี ให้ตรวจอัลตราซาวด์ เต้านม และ/หรือแมมโมแกรม ส่วนอายุไม่น้อยกว่า 30 ปี ให้ตรวจทั้งอัลตราซาวด์และ แมมโมแกรมแล้วแบ่งผลลัพธ์เป็น 2 แบบ คือ

2.2.1. หากได้ BIRADS 1-3 ให้เลือกส่งตรวจ MRI breast หรือ Ductography แล้วดูผล

2.2.1.1. หากเป็น BIRADS 1-3 ให้เลือกว่าจะ Duct excision (ดูผลว่าเป็นมะเร็งหรือไม่) หรือจะเลือกติดตามทุกๆ 6 เดือนก็ได้

2.2.1.2. หากเป็น BIRADS 4-5 ให้เลือก tissue biopsy แล้วดูผล หากเป็นมะเร็งก็ทำการรักษา หากผลไม่ใช่มะเร็งก็ให้เปรียบเทียบกับเอกซเรย์หรืออัลตราซาวด์ ว่าสมเหตุสมผลมั้ย

3. กรณีคลำเต้านมได้เป็นตะปุ่มตะป่ำ (nodularity) หรือเนื้อเต้านมหยาบๆบางส่วน (asymmetrical thickening) แบ่งเป็น 2 ช่วงอายุ คือ

- น้อยกว่า 30 ปี ให้ตรวจอัลตราซาวด์เต้านม และ/หรือแมมโมแกรม

- สำหรับอายุไม่น้อยกว่า 30 ปี ให้ตรวจทั้งแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เต้านม ให้แบ่งเป็น 3 แบบ

3.1. BIRADS1-2 หากเป็นถุงน้ำธรรมดา ก็ให้ติดตามอาการไป แต่หากตรวจร่างกายไม่สงสัยหรือสงสัยเล็กน้อยก็ให้ติดตามทุก 6 เดือนจนครบ 2 ปี ถ้าคงที่ ไม่ต้องทำอะไร แต่หากโตขึ้นหรือน่าสงสัยมากขึ้นก็ให้เจาะตรวจ

3.2. BIRADS3 หากสงสัยเล็กน้อยก็ให้ติดตามทุก 6 เดือน ถ้าคงที่ ไม่ต้องทำอะไร แต่หากโตขึ้นหรือน่าสงสัยมากขึ้นก็ให้เจาะตรวจ หรือตรวจร่างกายแล้วสงสัยมากก็ควรส่งไปเจาะตรวจเลย

3.3. BIRAD4-5แนะนำให้เจาะตรวจชิ้นเนื้อเลย

4. หากมีอาการผิวหนังเปลี่ยนแปลง แบ่งเป็น 2 ลักษณะคือ

1) ลักษณะที่คล้าย inflammatory breast cancer (peau d'orange, skin thickening, edemaerythema) หรือ

2) ลักษณะคล้าย Paget's disease หรือ ผิวที่หัวนมเป็นขุยๆหรือลอกๆหรือแตกเป็นแผล

ทั้ง 2 แบบแนะนำให้ส่งตรวจแมมโมแกรม และ/หรือ อัลตราซาวด์เต้านม ได้ผลแบ่งเป็น 2 แบบคือ

4.1 BIRADS1-3 ให้พิจารณาส่งตรวจ Breast MRI หรือตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ

4.1.1 หากผลเป็น Breast MRI ให้ดูผลว่าเป็นอย่างไร

4.1.1.1 หากผิดปกติ แนะนำให้เจาะตรวจตำแหน่งผิดปกตินั้นๆ

4.1.1.2 หากไม่พบสิ่งผิดปกติ แนะนำให้ตัดชิ้นเนื้อผิวหนังบริเวณนั้นไปตรวจ

4.1.2 หากเลือกตัดชิ้นเนื้อผิวหนังหรือบริเวณห้วนมไปตรวจ ให้ดูผลว่าเป็นเนื้อดีหรือเนื้อร้าย

4.2 BIRADS4-5 ให้เจาะตรวจชิ้นเนื้อด้วยเข็มขนาดใหญ่ (Core needle biopsy) ดูว่าเป็นเนื้อดีหรือเนื้อร้าย

5. ปวดเต้านมอย่างต่อเนื่องหรือปวดรุนแรง ให้ซักประวัติตรวจร่างกายอย่างละเอียด

- หากพบว่ามีก้อนเนื้อให้ทำ ตามข้อ 1
- แต่หากคลำได้เป็นตะปุ่มตะป่ำให้ทำตามข้อ 3
- หากมีน้ำไหลจากห้วนมทำตามข้อ 2
- หากมีผิวหนังเปลี่ยนแปลงให้ทำตามข้อ 4
- หากตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติใดๆ

ให้แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

5.1 ปวดตามรอบประจำเดือน ปวดเต้านมทั่วๆหรือมากกว่า 1 ส่วน 4 ให้ติดตามอาการและแนะนำว่าเป็นธรรมชาติของร่างกายบางคน

5.2 ปวดเต้านมเป็นบางจุด หากอายุน้อยกว่า 30 ปี ให้ตรวจอัลตราซาวด์ หากไม่น้อยกว่า 30 ปี ให้ตรวจแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เต้านมแล้วทำตามนี้

5.2.1 BIRADS1 รักษาตามอาการปวด

5.2.2 BIRADS2 เป็นถุงน้ำธรรมดา ให้พิจารณาเจาะดูดออกถ้ามีอาการปวดมาก

5.2.3 BIRADS3 เป็นเนื้องอกธรรมดา

ให้ติดตามอาการทุก 6 เดือนจนครบ 2 ปี หากโตขึ้นหรือน่าสงสัยมากขึ้นให้เจาะตรวจ

5.2.4 BIRADS4 หรือ 5 ให้เจาะตรวจ

6. มีก้อนที่รักแร้

6.1 ทั้ง 2 ข้าง ตรวจร่างกายด้วยแพทย์ประเมินดูว่าเกี่ยวกับ systemic disease หรือไม่ หากไม่มีให้ตรวจแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เต้านมว่ามีสิ่งผิดปกติหรือไม่ หากมีสิ่งผิดปกติก็ส่งเจาะตรวจ

6.2 หากเจอข้างเดียวให้ส่งตรวจแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เต้านม ถ้าไม่พบความผิดปกติให้นัดติดตาม ถ้าสงสัยก็ให้ส่งเจาะตรวจ

7. อาการที่สัมพันธ์กับการเสริมเต้านม (ของเหลวรอบๆนมเทียม, รู้สึกเต้านมบวมขึ้น, มีก้อนหรือมีแผล) ระยะเวลาเกิน 1 ปีหลังเสริมหน้าอก ปรีกษาผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์เกี่ยวกับ BIA-ALCL (breast implant Anaplastic large cell lymphoma)

การพิจารณาการคัดกรองมะเร็งเต้านม

1. อายุครบ 25 ปีคุณผู้หญิงแต่ละท่านควรไปพบแพทย์เพื่อประเมินความเสี่ยงมะเร็งเต้านมและรับทราบเกี่ยวกับข้อดีข้อเสียของการคัดกรองมะเร็งเต้านม และตัดสินใจรวมกันกับแพทย์ว่าจะทำอย่างไร

2. แพทย์ตรวจเต้านมโดยละเอียดทั่วบริเวณเต้านม รักแร้และต่อมน้ำเหลืองที่ไหปลาร้า

3. พิจารณามีสภาวะหรือโรคประจำตัวอะไรหรือไม่ที่อาจส่งผลให้อายุขัยที่เหลือไม่น่าจะเกิน 10 ปี

4. อายุสูงสุดที่จะคัดกรองแมมโมแกรมยังไม่มีการกำหนด

5. คนที่มี heterogenous หรือ extremely dense breast อาจต้องแนะนำให้เสริมการตรวจคัดกรอง บางอย่างเช่น อัลตราซาวด์เต้านมหรือ MRI breast ซึ่งแพทย์จะแจ้งทั้งข้อดีและข้อเสีย

6. เต้านมที่ dense มากจะทำให้เกิดข้อจำกัดเรื่องความไวในการตรวจ รวมทั้งคนไข้ที่มีเต้านม

dense มากๆ หากทำ mammography บ่อยเกิน อาจเพิ่มความเสี่ยงมะเร็งเต้านมด้วย

7. การใช้อัลตราซาวด์เต้านมเสริมเข้าไปในการคัดกรองมะเร็งเต้านมจะทำให้ตรวจพบและวินิจฉัยมะเร็งเต้านมได้แต่เนิ่นๆ แต่ข้อเสียคืออาจมีการตรวจพบผลบวกปลอมมากขึ้น และทำให้ผู้ป่วย ต้องถูกเจาะตรวจมากขึ้นโดยไม่จำเป็น

8. มีหลายงานวิจัยพบว่าการใช้ tomosynthesis ช่วยลดอัตราการที่ผู้ป่วยถูกเรียกกลับมาตรวจซ้ำ และพัฒนาอัตราการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมให้ดีขึ้น แต่ต้องแลกกับการได้รับปริมาณรังสีเพิ่ม 2 เท่า แต่ก็ยังอยู่ใน guideline การทำแมมโมแกรม

9. การฉีดสารทึบแสงร่วมกับการทำแมมโมแกรม (Contrast enhanced mammography) ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในกลุ่มที่เสี่ยงสูงที่จะเป็นมะเร็งเต้านม breast-specific gamma imaging

10. มีความพยายามใช้การตรวจระดับโมเลกุลมาร่วมในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมเช่น การตรวจจำเพาะเต้านมด้วยรังสีแกมมา (breast-specific gamma imaging), Sestsmibi scan, Positron emission mammography (PEM) ซึ่งทำให้ตรวจได้ดีขึ้นแต่ก็ต้องแลกมากับการได้รับ ปริมาณรังสีที่มากกว่าแมมโมแกรมปกติด้วย

11. ปัจจุบันยังไม่ยอมรับ Thermography และ Ductal lavage เพื่อใช้คัดกรองมะเร็งเต้านม

12. MRI เต้านมด้วยสารทึบแสงชนิด gadolinium ยังปลอดภัยที่จะใช้คัดกรองมะเร็งเต้านมในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นมะเร็งเต้านม แต่ต้องยอมรับว่าอาจมีผลบวกปลอมซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงที่จะโดนเจาะตรวจได้บ่อยขึ้น

13. Abbreviated MRI ซึ่งกำลังจะถูกนำมาใช้ทดแทน traditional MRI อยู่ในระหว่างการทดลอง

วิจัย ซึ่งใช้เวลาเพียง 10 นาที แทนที่จะเสียเวลา 40 นาทีเหมือน MRI แบบเดิม ราคาประหยัดกว่า แต่มีความไวในการวินิจฉัยมะเร็งกว่า tomosynthesis ถึง 2.5 เท่า (<https://appliedradiology.com/communities/MR-Community/improving-breast-cancer-screening-with-abbreviated-breast-mri>) คำแนะนำต่างๆเกี่ยวกับการทำ MRI เสริมกับ mammography ในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม

กรณีที่สนับสนุนแนะนำให้ทำ Annual MRI screening

1. ผู้ที่มี genetic mutation หรือมีญาติใกล้ชิดที่มีประวัติ genetic mutation (first-degree relatives)
2. ผู้ที่ได้รับการฉายแสงบริเวณทรวงอก ระหว่างอายุ 10-30 ปี
3. ผู้ที่มีความเสี่ยงจะเป็นมะเร็งเต้านมตลอดอายุขัยเกิน 20% โดยประเมินจากประวัติครอบครัว
4. พิจารณาการคัดกรองด้วย MRI breast ในกลุ่มเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งตลอดอายุขัยเกิน 20% หรือ ผู้ที่มี lobular hyperplasia (LCIS/ALH) หรือ ADH

กรณีที่ไม่มีข้อมูลสนับสนุนหรือคัดค้านการคัดกรอง annual MRI breast

1. ผู้ที่มีความเสี่ยงจะเป็นมะเร็งเต้านมตลอดอายุขัยระหว่าง 15-20%
2. แมมโมแกรมพบเต้านมเป็นแบบ heterogenous หรือ homogenous dense

กรณีที่ไม่แนะนำให้คัดกรอง annual breast MRI

1. ผู้ที่มีความเสี่ยงจะเป็นมะเร็งเต้านมตลอดอายุขัยน้อยกว่า 15%

การตรวจภาพทางรังสีวิทยาตามระหว่าง การตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

1. มะเร็งระหว่างตั้งครรภ์ Pregnancy-related breast cancer (PABC) หมายถึงผู้หญิงที่พบว่าเป็นมะเร็งเต้านมระหว่างตั้งครรภ์ หรือระหว่างให้นมบุตร หรือภายใน 1 ปีหลังคลอด พบว่าอุบัติ การณ์เพียง 1 ใน 3000 ถึง 10000 การตั้งครรภ์ และคือมะเร็งระยะลุกลามที่พบได้บ่อยที่สุด ในระหว่างการตั้งครรภ์

2. การเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคและสรีรวิทยา ระหว่างการตั้งครรภ์และให้นมบุตร จะพบการเปลี่ยนแปลงอย่างมากมายซึ่งได้แก่การ hyperplasia และ hypertrophy ของทั้งท่อน้ำนมและ ต่อมน้ำนม และจะมีของเหลวอยู่ภายในเพิ่มขึ้น แต่เนื้อเยื่อไขมันจะลดจำนวนลงอย่างชัดเจน การให้น้ำนมจะอยู่ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมนโปรแลคตินซึ่งทำให้เต้านมคัดตึงส่งผลต่อการ ตรวจเต้านมด้วยวิธีต่างๆเช่น อัลตราซาวด์ แมมโมแกรมรวมทั้งการตรวจคลำก่อน เต้านมด้วยแพทย์ ดังนั้นความไว(sensitivity) ในการตรวจก้อนมะเร็งที่เล็กจรรวมทั้งความจำเพาะ ลดลง (specificity)

3. โอกาสที่จะวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมได้ล่าช้าระหว่างตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร มีโอกาสสูงที่จะวินิจฉัยโรคได้ล่าช้าทำให้มีโอกาที่ผู้ป่วยจะมารักษาล่าช้า ขณะที่มะเร็งก้อนใหญ่หรือกระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้ว อาจมาจากสาเหตุที่ร่างกายคุณผู้หญิงที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร มีลักษณะคัดตึงตรวจก้อนพบได้ยาก บางครั้งคุณผู้หญิงอาจลังเลที่จะมาตรวจเพราะไม่แน่ใจ ว่ามีก้อนจริงหรือไม่ ยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดว่ามะเร็งเต้านมในระหว่างตั้งครรภ์หรือระหว่างให้นม บุตรหากเปรียบเทียบในอายุและระยะเดียวกัน จะมีความรุนแรงมากกว่าปกติหรือไม่ แต่กลับพบว่าหากเปรียบเทียบอายุใกล้เคียงกันมะเร็งเต้านมในคนตั้งครรภ์และให้นมบุตร มักจะเป็นมะเร็ง

ชนิดรุนแรงเช่น TNBC ในสัดส่วนที่มากกว่า แทนที่จะเป็นมะเร็งชนิดตอบสนองต่อฮอร์โมน

4. การได้รับอนุภาครังสีระหว่างตั้งครรภ์ ควรหลีกเลี่ยงการได้รับรังสีระหว่างการตั้งครรภ์ทั้งผู้ป่วยและผู้ให้บริการ จริงๆแล้วการตรวจแมมโมแกรมจะได้รับปริมาณรังสีจำนวนน้อยมากต่อทารกในครรภ์ซึ่งทำให้ไม่ส่งผลให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ โดยปริมาณรังสีที่จะก่อให้เกิดให้เกิดมะเร็งให้กับทารกใน ครรภ์ (teratogenic effect) คือ ประมาณ 50 mGy แต่ปริมาณรังสีที่ได้รับขณะตรวจแมมโมแกรม 4 ภาพคือ 0.03 mGy ซึ่งแตกต่างกันถึง 1600 เท่า ส่วนการตรวจ DBT (digital breast tomosynthesis) ในผู้ป่วยที่มีเนื้อเต้านมหนาแน่น (dense breast) จะเพิ่มปริมาณรังสีเพียงเล็กน้อย จึงไม่น่าที่จะส่งผลแตกต่างอะไรมากนัก

5. การตรวจภาพ (breast imaging) ระหว่างการให้นมบุตร แนะนำให้บีมนมออกก่อนการตรวจแมมโมแกรม ซึ่งจะช่วยให้การตรวจแม่นยำขึ้น เพิ่มความไว ในการตรวจโดยลดความเข้มของเนื้อเต้านม ไม่มีข้อห้ามการตรวจแมมโมแกรมระหว่างให้นม บุตร แนะนำให้ตรวจเลยหากมีข้อบ่งชี้

6. การตรวจแม่เหล็กไฟฟ้าของเต้านม (breast MRI) ระหว่างตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร การใช้สารทึบแสง เป็นข้อห้ามระหว่างตั้งครรภ์ เพราะ Gadolinium ที่ใช้สามารถผ่านรกไปยังทารกในครรภ์ได้ ยังไม่เป็นที่แน่ชัดในเรื่องปริมาณ Gadolinium ที่มีผลเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ ทางที่ดีจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในระหว่างตั้งครรภ์ไปก่อน สำหรับผู้หญิงให้นมบุตร ภายใน 24 ชม. สาร gadolinium จะผ่านออกมาทางน้ำนมน้อยกว่า 1% หลังจากให้สารนี้กับมารดา จึงเป็นปริมาณน้อยมากๆ ไม่จำเป็นต้องหยุดให้นมหรือบีมน้ำนมทิ้ง หลังรับสาร gadolinium เพียงแต่ก่อนไปทำ MRI breast ควรบีมนมออกให้หมด

ก่อน และ breast MRI มีความไว (sensitivity) มากในการตรวจพบมะเร็งเต้านมระหว่างการตั้งครรภ์ แต่มีความจำเพาะ (specificity) ต่ำโดยเฉพาะผู้ที่ให้นมบุตรอยู่

7. Molecular breast imaging วิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกาไม่แนะนำให้ใช้ตรวจ Tc-99m Sestamibi MBI เพื่อหามะเร็งเต้านมระหว่างการตั้งครรภ์ และให้นมบุตร

สรุปได้ดังนี้

1. ประเทศที่มีรายได้สูงและมีอุบัติการณ์มะเร็งเต้านมสูงควรคัดกรองมะเร็งเต้านมในประชากรในช่วงอายุที่มีความเสี่ยงสูงไปจนถึงอายุ 10 ปีก่อนอายุขัยเฉลี่ย และควรใช้วิธีการคัดกรองที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพในการคัดกรองมีความแม่นยำพอสมควร เช่น ที่สหรัฐก็ให้คัดกรองในผู้หญิงอายุ 45-50 ปีขึ้นไป ทุกๆ 1-2 ปี ด้วยแมมโมแกรม

2. ประเทศที่มีรายได้ต่ำและอุบัติการณ์มะเร็งเต้านมไม่สูงควรคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยวิธีการที่ไม่แพง คุ่มค่า เช่นตรวจร่างกายด้วยตนเอง (breast self-examination) หรือ ตรวจร่างกายด้วยแพทย์ (clinical breast examination)

3. ประเทศที่มีประชากรที่เป็นมะเร็งเต้านมอายุน้อย ประชากรที่มีเนื้อเต้านมหนาแน่น (breast dense) ควรคัดกรองด้วย อัลตราซาวด์เต้านมหรือเอกซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า ซึ่งจะเห็นได้ชัดกว่าแมมโมแกรม

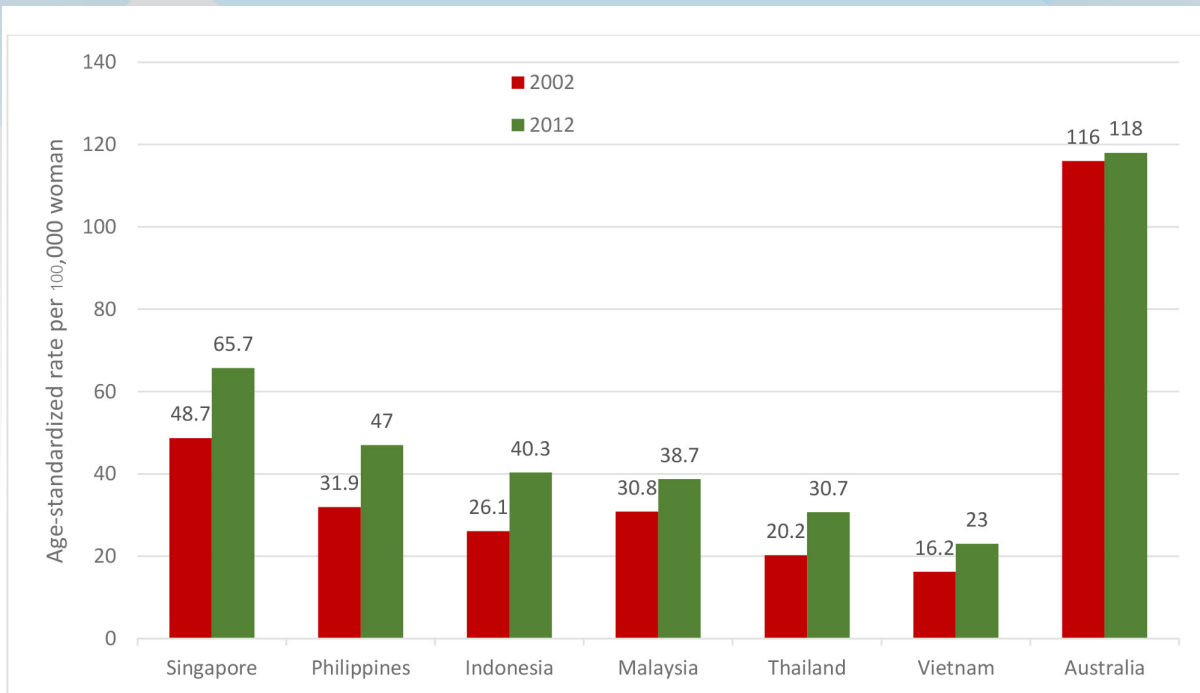
สำหรับการคัดกรองมะเร็งเต้านมในประเทศไทย

ประเทศไทยมีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นมาก³³ แต่ก็ไม่มากเท่าประเทศพัฒนาแล้วเช่นออสเตรเลียหรือประเทศในทวีปยุโรป³⁴ หาก ดูตารางที่ 7 และกราฟที่ 1 จะพบว่าออสเตรเลียมีอุบัติการณ์มะเร็งเต้านมสูงกว่าสิงคโปร์ถึง 2 เท่า และสูงกว่าไทยถึง 4 เท่า

ตารางที่ 7 อุตการณ์มะเร็งเต้านมประเทศต่างๆ ในปี ค.ศ. 2012 (แหล่งที่มา : GLOBOCAN and Australia Department of Health, 2012)³⁵

Countries	Data quality*	Population (in millions)	No. of breast cancers	Incidence rates (%)
Singapore	A	5.3	2,524	65.7
Philippines	B	103.8	18,327	47
Indonesia	F	248.2	48,998	40.3
Malaysia	C	29.2	5,410	38.7
Thailand	B	67.1	13,653	29.3
Vietnam	E	89.8	11,067	23
Australia	A	22	14,710	118

*Note: A, high quality national data or high quality regional (coverage greater than 50%); B, high quality regional (coverage between 10% and 50%); C, high quality regional (coverage lower than 10%); D, national data (rates); E, regional data (rates); F, frequency data.



กราฟที่ 1 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเป็นมะเร็งเต้านมในเวียดนามกับประเทศอื่นๆในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เทียบกันระหว่างปี ค.ศ. 2002-2012

(Sources: GLOBOCAN3 and Australia Department of Health'). SEA, Southeast Asia).³⁵

ตารางที่ 8 มะเร็งเต้านมในแต่ละประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และออสเตรเลีย โดยแบ่งตามระยะของโรค³⁵

Countries	Period	Population	Age peak	Stages (%)				
				0 (in situ)	1	2	3	4
Philippines								
Matsuda et al. (2002)	1997-2000	294	44		3	32	52	1
Ngelangel and Wang (2002)	1988-1991	283	47		2	37	55	6
Indonesia								
Ng et al. (2011))	2010	637	47	6	27	4	25	8
Aryandono et al. (2006)	1993-2003	223	49		15	34	37	18
Thailand								
Kotepui and Chupeerach (2013)	2002-2011	7,711	50-54	1	29.7	13.2	36.4	8.9
Malaysia								
Pathy et al. (2011)	1993-2007	3,320	50	2.9	21.6	42.4	22.3	10.8
Ng et al. (2011)	2010	477	52	0	27	34	25	0
Singapore								
Pathy et al. (2011)	1993-2007	2,141	50	1	24.7	42.9	14.4	7.9
Vietnam								
Nguyen et al. (2009)	2001-2007	1,584	50	4	10.7	61.2	19.4	8.23
Australia								
AIHW (2010)	2008	13,567	65-69	72		28		

หากดูจากตารางที่ 8 เปรียบเทียบระยะของโรคจะพบว่าประเทศพัฒนาแล้วเช่น ออสเตรเลียและสิงคโปร์จะพบว่าโรคมะเร็งเต้านมจะพบในระยะเริ่มต้นคือ 0,1,2 มากกว่าครึ่งหนึ่ง และพบมะเร็งระยะหลังคือ 3,4 จำนวนไม่มาก แต่ประเทศไทย อินโดนีเซีย

และฟิลิปปินส์กลับพบมะเร็งระยะ 3 มากที่สุด ดังนั้นการที่จะมีการคัดกรองมะเร็งเต้านม ควรพิจารณาทั้งข้อดี และข้อเสียให้รอบด้านเสียก่อน

ข้อดีของการคัดกรองมะเร็งเต้านม	ข้อเสียของการคัดกรองมะเร็งเต้านม
ลดอัตราการเสียชีวิต ^{36,37}	ไม่คุ้มค่าถ้าอุบัติการณ์ของโรคน้อย ^{38,39}
ลดการสูญเสียอวัยวะ ^{40,41}	ผลลบลวง ⁴²
ลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ⁴¹	ผลบวกลวง ⁴²
ลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล ^{43,44}	การได้รับรังสีจากการถ่ายภาพเอกซเรย์อาจเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็ง ^{45,46}
ลดความทุกข์ทรมานจากโรค ⁴⁷	ความกังวลและการเจ็บปวดระหว่างการตรวจ ^{48,49}
	การเกิดมะเร็งช่วงระหว่างการคัดกรอง (interval breast cancer) ทำให้การคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยค่าไป ^{50,51}
	การวินิจฉัยเกินจริง (overdiagnosis) (52)

ข้อดีของการคัดกรองมะเร็งเต้านม

ลดอัตราการเสียชีวิต

จากงานวิจัย³⁶ ผู้ที่มารับการคัดกรองมะเร็งเต้านมกว่า 1.3 ล้านคน ระหว่างปี คศ 1977-1995 ในประเทศนอร์เวย์สามารถลดอัตราเสียชีวิตได้ 20-25% และในอีกงานวิจัยจากสหรัฐอเมริกา³⁷ พบว่าการคัดกรองมะเร็งเต้านมในผู้หญิงระหว่างอายุ 39-49 ปี จะลดอัตราเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมได้ถึง 15%

ลดการสูญเสียอวัยวะ

จากการศึกษา³⁹ Vermont breast cancer registry ในปี คศ 2016 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยระหว่างปี คศ 1996-2012 จำนวน 1449 ราย พบว่าตรวจพบจากการคัดกรองมะเร็งเต้านม 68% ซึ่งพบว่าได้รับการรักษาด้วยการตัดเต้านม 25% และสงวนเต้านม 69.6% ขณะที่กลุ่มที่เป็นมะเร็งซึ่งไม่ได้พบระหว่างการคัดกรองมะเร็งเต้านม 32% และในกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยการตัดเต้านมถึง 31% ($p < 0.0001$) และสงวนเต้านม 58.7% ($p < 0.0001$) ตามลำดับ และ จากงานวิจัยด้วยจากประเทศญี่ปุ่น⁴⁰ ด้วยการติดตามผลการ

คัดกรองมะเร็งเต้านมในผู้หญิงโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคัดกรองโดยแมมโมแกรมอย่างเดียว อีกกลุ่มหนึ่งคัดกรองโดยอาศัยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เต้านมด้วย พบว่าในกลุ่มแรกที่คัดกรองด้วยแมมโมแกรมอย่างเดียว มีอัตราการรักษาด้วยการผ่าตัดสงวนเต้านม 54% ขณะที่กลุ่มที่คัดกรองด้วยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เต้านมด้วย จะมีอัตราการรักษาด้วยการผ่าตัดสงวนเต้านมถึง 80% จึงพบว่าการคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมช่วยเพิ่มอัตราการผ่าตัดสงวนเต้านมอย่างชัดเจนไม่ว่าจะคัดกรองด้วยแมมโมแกรมอย่างเดียว หรือแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์

ลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

จากการศึกษาของ James TA และคณะ³⁹ เปรียบเทียบผู้หญิงอายุระหว่าง 40-49 ปี พบว่าในกลุ่มที่มีการคัดกรองมะเร็งเต้านมจะพบเป็นมะเร็งระยะ 0 29.4% และกลุ่มที่ไม่ได้มีการคัดกรองจะเป็นมะเร็งระยะ 0 เพียง 7% ($p < 0.0001$) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับการคัดกรอง ได้รับการตรวจน้ำเหลืองแบบเซนติเนล 21.3% ในขณะที่กลุ่มไม่ได้คัดกรองได้รับการตรวจน้ำเหลืองแบบเซนติเนลเพียง 13.4% และพบว่ากลุ่มที่ได้รับการคัดกรองมีโอกาสพบมะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 22.4% แต่กลุ่มที่ไม่ได้รับ

การคัดกรอง พบต่อมน้ำเหลืองมีเชื้อมะเร็ง 43.4% ($p < 0.0001$) ส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดกรองย่อมมีผลแทรกซ้อนเรื่องแขนบวม (lymphedema) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบมะเร็งเต้านมที่ไม่ได้ทราบจากการคัดกรองมะเร็งเต้านม

ลดค่าใช้จ่ายจากการรักษาพยาบาล

จากการศึกษาของ Legoretta และคณะ⁴³ พบว่าการติดตามเป็นเวลา 4 ปีในผู้ที่ได้รับการคัดกรองมะเร็งเต้านม 180000 ราย มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 200 รายได้รับการวินิจฉัยในปี คศ 1989 ที่ตอนใต้ของรัฐเพนซิลเวเนีย ในจำนวนนี้ 116 ราย (58%) ได้รับการวินิจฉัยจากการคัดกรองมะเร็ง ซึ่งพบว่าเป็นระยะที่ 0 หรือ 1 74% (86 คน) ระยะที่ 2 24% (28 คน), ระยะที่ 3 หรือ 4 2% (2 คน) ท่ามกลางคนที่ไม่ได้รับการคัดกรองที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง 84 ราย พบว่าเป็น ระยะ 0 หรือ 1 31% (26 คน) ระยะที่ 2 52% (44 คน), และระยะที่ 3 หรือ 4 17% (14 คน) พบว่าค่ารักษาโดยเฉลี่ย 4 ปีของกลุ่มที่ไม่ได้คัดกรองมะเร็งเต้านมประมาณ \$31,000 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการคัดกรองมะเร็ง ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยอยู่ที่ \$23,000 เท่านั้น

ลดความทุกข์ทรมานจากโรค

จากการศึกษา⁴⁷ ของ DeSantis และคณะ ในปี คศ 2011 พบว่าผู้หญิงที่อายุ 40 ปีขึ้นไปและได้รับการคัดกรองมะเร็งเต้านมทุกปีด้วยแมมโมแกรม พร้อมกับรับตรวจร่างกายด้วยแพทย์จะช่วยลดความทุกข์ทรมานและการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมได้

ข้อเสียของการคัดกรองมะเร็งเต้านม

ไม่คุ้มค่าถ้ามีอุบัติการณ์ของโรคน้อย

เป็นความจริงที่อุบัติการณ์โรคมะเร็งเต้านมเพิ่มสูงขึ้นมาก แต่อย่างไรก็ดีหลายประเทศที่กำลังพัฒนาเช่นประเทศไทย³³ ก็มีเงินทุนจำกัดและอุบัติ

การณ์โรคมะเร็งเต้านมก็ไม่สูงเท่าประเทศพัฒนาแล้ว ดังนั้นการพิจารณาเลือกว่าจะคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมหรือไม่อย่างไร มีข้อเสนอจากการศึกษาของ Harkness EF และคณะ³⁸ ว่าการคัดกรองอาจต้องปรับตามความเสี่ยงของโรคมะเร็งเต้านมในแต่ละคน (risk-based screening) โดยต้องดูความหนาแน่นของเต้านมด้วย (mammographic density) ผลลบลง (False negative)

จากการศึกษาของ Heidi D และคณะในปี คศ 2009 (37) พบว่าจากการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรมในประชากรผู้หญิงระหว่างอายุ 40-49 ปี จะมีผลลบลงทุกๆ 1 ใน 1000 รายของการคัดกรอง และจากอีกรายงานของ Seely JM และคณะ ในปี คศ 2018 (42) พบว่าการคัดกรองมะเร็งเต้านมทุก 1-2 ปีในผู้หญิงอายุระหว่าง 40-74 ปี พบว่ามีผลลบลงได้ถึง 15-20%

ผลบวกлож (False positive)

และยังพบว่าจากการรายงานของ Seely JM และคณะ⁴² จะสามารถลดอัตราเสียชีวิตได้ 40% แต่จะมีผลบวกложได้ถึง 10% และ 80%ของคนกลุ่มนี้ต้องได้รับการตรวจ imaging เพิ่มเติมอีก และในกลุ่มนี้ 10% ลงเอยด้วยการที่ต้องถูกตัดชิ้นเนื้อเพื่อไปตรวจ

การได้รับรังสีจากการถ่ายภาพเอกซเรย์

จากรายงานของ Feig SA และคณะ⁴⁵ ในปี คศ 1997 ว่า การตรวจแมมโมแกรม 2 ทำต่อเต้านม 1 ซ้าง เนื้อเต้านมจะได้รับรังสีประมาณ 4 mGy และหากคุณผู้หญิง 100000 คนต้องทำแมมโมแกรมทุกๆปี ติดต่อกัน 10 ปี ตั้งแต่อายุ 40 ปี จะส่งผลให้ชีวิตคุณผู้หญิงมีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านมเสียชีวิตได้ 8 คน แต่ข้อดีคือหากตรวจเต้านมด้วยแมมโมแกรมทุก 2 ปี ช่วยลดอัตราเสียชีวิต 24% และถ้าเทียบข้อดีข้อเสียจะพบว่าการตรวจคัดกรองจะช่วยรักษา

ชีวิต 48.5 เท่า เมื่อเทียบกับเสียชีวิต (life saved per lifer lost) และหากตรวจมะเร็งเต้านมทุกๆปี จะพบว่าช่วยลดอัตราเสียชีวิตได้ถึง 36% และส่งผลให้ช่วยรักษาชีวิต 36.5 เท่า เมื่อเทียบกับเสียชีวิต (life saved per life lost)

และก็มีการรายงานของ Warren LM และคณะ⁴⁶ จากสหราชอาณาจักรใน ปี คศ 2016 ยืนยันผลตรงกันว่าประโยชน์ที่ได้รับจากการตรวจแมมโมแกรมซึ่งจะได้รับรังสีปริมาณเล็กน้อย โดยช่วยลดอัตราเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมมากกว่าจะเพิ่มความเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็ง

ความกังวลและความเจ็บปวดระหว่างการตรวจ

จากรายงานของ Lee J และคณะ⁴⁸ ในปี คศ. 2016 พบว่าค่าความกังวลจากระดับ 1-5 จะอยู่ที่ค่าเฉลี่ย 2.5 + 1.3 และพบว่าผู้เข้ารับการตรวจส่วนใหญ่จะมีความกังวลโดยไม่ทราบสาเหตุ (56.4%), กังวลเพราะกลัวความเจ็บปวดระหว่างการทำแมมโมแกรม 21.8% กังวลเพราะกลัวปัจจัยเสี่ยง 14.5% กังวลว่าผลตรวจจะไม่แน่นอน 12.7%, กังวลเพราะระยะเวลารอผลตรวจ 9.1%, กังวลว่าต้องรับการตรวจเพิ่มเติม 3.6% และกังวลเพราะมีประวัติส่วนตัวว่าเป็นมะเร็งเต้านม 3.6% และจากการวิจัยพบว่าการแนะนำให้ความรู้โดยรังสีแพทย์ก่อนทำการคัดกรองมะเร็งเต้านมจะลดความกังวลได้มาก และมีส่วนทำให้มีผู้เต็มใจอยากเข้าร่วมการคัดกรองมะเร็งเต้านมมากขึ้น

จากรายงานของ Moshina N และคณะ ในปี คศ 2020⁴⁹ ศึกษาเรื่องความเจ็บปวดระหว่างการทำแมมโมแกรมในผู้หญิง 1155 รายในประเทศนอร์เวย์ พบว่าคะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ยอยู่ที่ 2.2 และพบว่าเพียง 6% ที่ได้รับความเจ็บปวดรุนแรง (คะแนนมากกว่า 7) ผู้ที่มี BMI สูง (มากกว่า 27.3 kg/m²) ยิ่งมีโอกาสเจ็บปวดรุนแรง เมื่อเทียบกับ BMI ปาน

กลาง (23.7-27.2) และพบว่า low compression (4.0-10.2kPa) กลับสร้างความเจ็บปวดมากกว่า medium compression (10.3-13.5 kPa)

การเกิดมะเร็งเต้านมช่วงระหว่างการคัดกรอง (interval breast cancer, IBC)

จากการศึกษาของ Grassmann F และคณะ ในปี คศ 2019⁵⁰ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 14846 ราย พบว่าเป็นมะเร็งเต้านมที่พบจากการคัดกรอง (screen detected) 13074 ราย และเป็นมะเร็งเต้านมที่พบระหว่างการตรวจคัดกรอง (interval breast cancer) 1772 ราย และพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม Interval breast cancer มักจะเคยมีประวัติมะเร็งชนิดอื่นมาก่อน บ่อยกว่ากลุ่ม screen detected breast cancer

จากการศึกษาของ Cheasley D และคณะ ในปี คศ 2019⁵¹ ในบรรดาผู้ที่เข้ามารับการคัดกรองมะเร็งเต้านมกว่า 54000 คน มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 930 ราย เป็นกลุ่มที่ตรวจพบจากการคัดกรอง (Screen-detected breast cancer, SDBC) 726 รายและกลุ่มที่ก่อนจะถึงเวลาคัดกรองครั้งต่อไป (interval breast cancer, IBC) 204 ราย พบว่าในกลุ่ม IBC จะมี germline mutation ได้บ่อยกว่า SDBC แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (3.9% vs 1.81%, p= 0.174)

จากการศึกษาของ Niraula S และคณะในปี คศ 2020⁵³ จากผู้หญิงอายุ 50-64 ปี 69025 คน ที่ได้รับการตรวจคัดกรองด้วยแมมโมแกรมเป็นระยะๆ จำนวน 212579 ครั้ง พบว่ามีจำนวน 1687 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม พบว่ามะเร็ง IBC จะมีลักษณะ high grade และ estrogen receptor negative ได้มากกว่า หลังจากติดตามผลการรักษาโดยเฉลี่ยไปประมาณ 7 ปี พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมในกลุ่ม IBC สูงกว่า SDBC ถึง 3 เท่า

การวินิจฉัยเกินจริง (overdiagnosis)

จากงานวิจัยของ Welch HG และคณะ⁵² ในปี คศ 2016 ทำการวิเคราะห์ข้อมูลของ Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) ระหว่างปี คศ 1975-2012 พบว่าหลังจากที่มีการคัดกรองแมมโมแกรม จะพบว่ามะเร็งเต้านมขนาดเล็ก (มะเร็งระยะไม่ลุกลามรวมทั้งมะเร็งลุกลามที่เล็กกว่า 2 ซม) เพิ่มขึ้นจากเดิม 36% เป็น 68% ในทางตรงกันข้ามคือมะเร็งลุกลามที่ขนาดใหญ่กว่า 2 ซม ลดลงจาก 64% เป็น 32% และยังพบว่าสัดส่วนมะเร็งเต้านมขนาดใหญ่ค่อยๆลดลงไปประมาณ 30 ต่อแสนประชากร ในขณะที่ตรวจพบมะเร็งเต้านมขนาดเล็กมากขึ้นถึง 162 ต่อแสนประชากร หากเราคิดว่าจำนวนของผู้ป่วยคงที่ไม่เพิ่มขึ้น และมะเร็งเต้านมขนาดใหญ่ที่ลดลงจะเกิดจากมะเร็งเต้านมขนาดเล็กที่โตขึ้นมา แสดงว่า 132 ต่อแสนประชากรคือส่วนที่เกิดจากการวินิจฉัยเกินจริง (overdiagnosis) ดังนั้นหากพิจารณาข้อดีและข้อเสียให้รอบด้านแล้วจะพบว่าประเทศไทยยังมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเต้านมไม่สูงมากและการคัดกรองมะเร็งเต้านมก็ไม่ใช่วิธีเดียวที่จะลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ดังนั้น การคัดกรองมะเร็งโดยใช้ mass screening mammography เป็นวงกว้างในคนผู้หญิงในวัยเจริญพันธ์ทั่วประเทศไม่เหมาะกับไทย หากแต่การแนะนำ opportunistic breast cancer screening น่าจะเหมาะสมกว่า รวมทั้ง risk-adjusted breast cancer screening น่าจะเหมาะสมกว่าในคนไทย รวมทั้งวิธีการคัดกรองในกลุ่มอายุน้อยระหว่าง 30-40 ปี น่าจะเน้นใช้ อัลตราซาวด์เต้านมเป็นหลัก และผู้ที่อายุ 40 ปีขึ้นไปควรใช้ทั้ง อัลตราซาวด์และแมมโมแกรมในการตรวจ ส่วนการแนะนำ breast self-examination หรือ clinical breast examination น่าจะเหมาะกับคน

ทั่วไปที่มีความเสี่ยงต่ำและมีงบประมาณจำกัดและขนาดเต้านมไม่ใหญ่มาก

เอกสารอ้างอิง

1. Tfayli A, Temraz S, Abou Mrad R, Shamseddine A. Breast cancer in low- and middle-income countries: an emerging and challenging epidemic. *J Oncol*. 2010;2010:490631.
2. breast cancer screening: IARC Working Groups on the evaluation of Cancer-Preventions; 2016 [Available from: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook7/handbook7_breast-3.pdf.
3. Shulman LN, Willett W, Sievers A, Knaul FM. Breast cancer in developing countries: opportunities for improved survival. *J Oncol*. 2010;2010:595167.
4. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998-2005.
5. Narod SA, Iqbal J, Miller AB. Why have breast cancer mortality rates declined? *Journal of Cancer Policy*. 2015;5:8-17.
6. Mandelblatt J, van Ravesteyn N, Schechter C, Chang Y, Huang AT, Near AM, et al. Which strategies reduce breast cancer mortality most? Collaborative modeling of optimal screening, treatment, and obesity prevention. *Cancer*. 2013;119(14):2541-8.
7. Trimboli RM, Giorgi Rossi P, Battisti NML,

- Cozzi A, Magni V, Zanardo M, et al. Do we still need breast cancer screening in the era of targeted therapies and precision medicine? *Insights Imaging*. 2020;11(1):105.
8. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88(7):1047-53.
 9. Yeshitila YG, Kassa GM, Gebeyehu S, Memiah P, Desta M. Breast self-examination practice and its determinants among women in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245252.
 10. Ali SKS. Breast cancer risk factors. *Journal of Cancer Prevention & Current Research*. 2019;10(2).
 11. Dewi TK, Massar K, Ruitter RAC, Leonardi T. Determinants of breast self-examination practice among women in Surabaya, Indonesia: an application of the health belief model. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1581.
 12. Thaineua V, Ansusinha T, Auamkul N, Taneepanichskul S, Uraioekun C, Jongvanich J, et al. Impact of regular Breast Self-Examination on breast cancer size, stage, and mortality in Thailand. *Breast J*. 2020;26(4):822-4.
 13. Ngan TT, Nguyen NTQ, Van Minh H, Donnelly M, O'Neill C. Effectiveness of clinical breast examination as a 'stand-alone' screening modality: an overview of systematic reviews. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1070.
 14. Dibden A, Offman J, Duffy SW, Gabe R. Worldwide Review and Meta-Analysis of Cohort Studies Measuring the Effect of Mammography Screening Programmes on Incidence-Based Breast Cancer Mortality. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4).
 15. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(7):2015-20.
 16. IARC. GLOBOCAN 2020 :Thailand: WHO; 2021 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>].
 17. IARC. GLOBOCAN 2020 : USA 2021 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf>].
 18. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking Screening for Breast Cancer and Prostate Cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302:1685-92.
 19. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *Jama*. 1995;273(2):149-54.
 20. Mittra I, Mishra GA, Dikshit RP, Gupta S, Kulkarni VY, Shaikh HKA, et al. Effect of screening by clinical breast examination on breast cancer incidence and mortality after 20 years: prospective, cluster randomised controlled trial in Mumbai. *BMJ*. 2021;372:n256.

21. Siu AL, Force USPST. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-96.
22. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA.* 2015;314(15):1599-614.
23. Screening for breast cancer in England: past and future. *J Med Screen.* 2006; 13(2):59-61.
24. Schunemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med.* 2020;172(1):46-56.
25. Hamashima C, Japanese Research Group for the Development of Breast Cancer Screening G, Hamashima CC, Hattori M, Honjo S, Kasahara Y, et al. The Japanese Guidelines for Breast Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(5):482-92.
26. Lin ML, Huang JJ, Li SH, Lee FH, Hou MF, Wang HH. Effects of different reminder strategies on first-time mammography screening among women in Taiwan. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):114.
27. Chootipongchaivat S, Wong XY, Ten Haaf K, Hartman M, Tan KB, van Ravesteyn NT, et al. Cost-effectiveness Analysis of Breast Cancer Screening Using Mammography in Singapore: A Modeling Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(4):653-60.
28. Htay MNN, Donnelly M, Schliemann D, Loh SY, Dahlui M, Somasundaram S, et al. Breast Cancer Screening in Malaysia: A Policy Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(6):1685-93.
29. Nguyen LH, Laohasiriwong W, Stewart JF, Wright P, Nguyen YTB, Coyte PC. Cost-Effectiveness Analysis of a Screening Program for Breast Cancer in Vietnam. *Value Health Reg Issues.* 2013;2(1):21-8.
30. Wahdan IH. Cost Effectiveness of National Cancer Screening Programs in Developing Countries, with Reference to the Recent Egyptian Initiative. *JHIPH.* 2020;50(1):1-9.
31. Liu L, Kawashima M, Toi M. Breast cancer in global health: beyond diversity and inequality. *International Journal of Surgery: Global Health.* 2020;3(6):e32-e.
32. National Comprehensive Cancer Network. breast cancer screening and diagnosis (version 1) 2021 [2:[Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf].
33. Sangrajrang S, Laversanne M, Bausom R, Mery L, Bray F. Cancer incidence and cancer control in Bangkok, Thailand: Results from the cancer registry 2011-15 and projections to 2035. *Cancer Epidemiol.* 2020;67:101765.
34. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality

- Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
35. Trieu PD, Mello-Thoms C, Brennan PC. Female breast cancer in Vietnam: a comparison across Asian specific regions. *Cancer Biol Med.* 2015;12(3):238-45.
36. Sebuødegård S, Botteri E, Hofvind S. Breast Cancer Mortality After Implementation of Organized Population-Based Breast Cancer Screening in Norway. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(8):839-46.
37. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):727-37, w237-42.
38. Harkness EF, Astley SM, Evans DG. Risk-based breast cancer screening strategies in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:3-17.
39. James TA, Wade JE, Sprague BL. The impact of mammographic screening on the surgical management of breast cancer. *J Surg Oncol.* 2016;113(5):496-500.
40. Sakurai K, Fujisaki S, Nagashima S, Maeda T, Tomita R, Suzuki S, et al. [Success rate of breast conserving surgery for different breast cancer screening methods]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014;41(12):1890-1.
41. Suneson BL, Lindholm C, Hamrin E. Clinical incidence of lymphoedema in breast cancer patients in Jönköping County, Sweden. *Eur J Cancer Care (Engl).* 1996;5(1):7-12.
42. Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today? *Curr Oncol.* 2018;25(Suppl 1):S115-s24.
43. Feig S. Cost-effectiveness of mammography, MRI, and ultrasonography for breast cancer screening. *Radiol Clin North Am.* 2010;48(5):879-91.
44. Kauhava L, Immonen-Räihä P, Parvinen I, Helenius H, Kaljonen A, Räsänen O, et al. Lower costs of hospital treatment of breast cancer through a population-based mammography screening programme. *Eur J Public Health.* 2004;14(2):128-33.
45. Feig SA, Hendrick RE. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997(22):119-24.
46. Warren LM, Dance DR, Young KC. Radiation risk of breast screening in England with digital mammography. *Br J Radiol.* 2016;89(1067):20150897.
47. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(6):409-18.
48. Lee J, Hardesty LA, Kunzler NM, Rosenkrantz AB. Direct Interactive Public Education by Breast Radiologists About Screening Mammography: Impact on Anxiety and Empowerment. *J Am Coll Radiol.* 2016;13(11s):R89-r97.
49. Moshina N, Sagstad S, Sebuødegård S, Waade GG, Gran E, Music J, et al. Breast compression and reported pain during mammographic screening. *Radiography (Lond).* 2020;26(2):133-9.
50. Grassmann F, He W, Eriksson M,

Gabrielson M, Hall P, Czene K. Interval breast cancer is associated with other types of tumors. *Nat Commun.* 2019;10(1):4648.

51. Cheasley D, Li N, Rowley SM, Elder K, Mann GB, Loi S, et al. Molecular comparison of interval and screen-detected breast cancers. *J Pathol.* 2019;248(2):243-52.
52. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1438-47.
53. Niraula S, Biswanger N, Hu P, Lambert P, Decker K. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Interval Breast Cancers Compared With Screening-Detected Breast Cancers. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2018179.

การตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา (Breast imaging)

ศรัณย์ธร ลากิตติโชติ

วัตถุประสงค์ของการตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา

1. เพื่อตรวจคัดกรองผู้หญิงในช่วงอายุที่พบอุบัติการณ์ของโรคลสูง
2. ใช้ในการวินิจฉัยความผิดปกติที่พบโดยผู้ป่วยหรือจากการตรวจร่างกาย
3. เพื่อใช้ติดตามรอยโรคหรือติดตามหลังการรักษา/ผ่าตัด

เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา

1. เครื่องถ่ายภาพทางรังสีเต้านม (Mammography)
2. เครื่องตรวจอัลตราซาวด์ที่มีหัวตรวจ high resolution
3. เครื่องตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging [MRI])

แนวทางการตรวจคัดกรองเต้านมด้วยภาพถ่ายรังสีเต้านมและอัลตราซาวด์

มีปัจจัยเสี่ยงทั่วไป (average risks)

- ช่วงอายุ 40-44 ปี: แนะนำให้เริ่มตรวจทุกปี
 - ช่วงอายุ 45-54 ปี: ควรตรวจทุกปี
 - > 54 ปี: อาจตรวจปีเว้นปีหรือทุกปีต่อเนื่อง
- ในกรณีที่มีสุขภาพแข็งแรงและสถานะเอื้ออำนวยในการตรวจโดยเฉพาะในผู้หญิงที่คาดว่าจะมี life expectancy มากกว่า 10 ปี

มีปัจจัยเสี่ยงเสริม เช่น มีประวัติญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านม, เคยมีประวัติฉายแสงที่หน้าอกในช่วงอายุ 10-30 ปี, มีประวัติ BRCA1/BRCA 2 gene mutation

- ควรเริ่มตรวจแมมโมแกรมเต้านมและคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของเต้านมตั้งแต่อายุ 30 ปี

แนวทางการตรวจวินิจฉัยความผิดปกติที่พบโดยผู้ป่วยหรือจากการตรวจร่างกาย

- อายุต่ำกว่า 35 ปี: เริ่มต้นตรวจด้วยอัลตราซาวด์เต้านม หากพบรอยโรคที่น่าสงสัยว่าจะเป็นมะเร็งเต้านมอาจพิจารณาทำแมมโมแกรมเพิ่มเติม
- อายุตั้งแต่ 35 ปี ขึ้นไป ให้ตรวจแมมโมแกรมเต้านมร่วมกับอัลตราซาวด์

แนวทางการตรวจติดตามรอยโรคที่พบในเต้านมหรือหลังการรักษา

การตรวจติดตามขึ้นกับรอยโรคที่พบนั้น ตรวจพบในอัลตราซาวด์หรือภาพถ่ายรังสีเต้านม โดยให้ติดตามทุก 6 เดือน จนครบ 1 ปี และติดตามในช่วงระยะทุก 6 เดือน ถึง 1 ปี จนครบ 2 ปี

การตรวจเต้านมด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI)

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ

1. ตรวจคัดกรองในสตรีที่มีความเสี่ยงสูงในการเป็นมะเร็งเต้านม (> 20% lifetime risk of breast cancer) ได้แก่
 - ตรวจพบมีความผิดปกติในรหัสพันธุกรรมของยีน BRCA1 และ BRCA2
 - มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านม
 - เคยมีประวัติฉายรังสีที่บริเวณหน้าอกในช่วงอายุ 20-30 ปี
 - กลุ่มผู้ป่วยโรคทางพันธุกรรม ได้แก่ Li-Fraumeni syndrome, Cowden syndrome
2. อาจพิจารณาตรวจคัดกรองในสตรีที่มีความเสี่ยงปานกลางในการเป็นมะเร็งเต้านม (15-20% lifetime risk of breast cancer)
 - ผู้ที่มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านม

- ผู้ที่มีรอยโรคที่มีความเสี่ยงสูงในเต้านม (high risk lesions) เช่น LCIS, ADH, ALH
 - 3. ตรวจในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ซึ่งมีโอกาสมะเร็งเต้านมของอีกข้าง (3-5%) หรืออาจมีรอยโรคของมะเร็งที่ซ่อนอยู่
 - 4. เพื่อประเมินถุงเต้านมเทียมหลังการเสริมเต้านม
 - 5. ประเมินก่อนผ่าตัดหรือประเมินหลังได้รับ neoadjuvant chemotherapy
 - 6. ประเมินหลังการผ่าตัดในกรณี positive margins
 - 7. เมื่อสงสัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง แต่ตรวจทางภาพถ่ายรังสีและอัลตราซาวด์พิสูจน์ไม่ได้
 - 8. ในผู้ป่วยที่ตรวจพบมีการกระจายของมะเร็ง แต่ยังไม่ทราบสาเหตุ
- ใน ที่นี้จะกล่าวถึงการตรวจเต้านมทางรังสีวิทยาด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมและอัลตราซาวด์เป็นหลัก เนื่องจากมีการเข้าถึงได้ง่าย

หน่วยตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา (Breast imaging unit)

- ที่ได้มาตรฐานสากลควรประกอบด้วย
1. สถานที่: ควรเป็นสถานที่มิดชิด มีสภาวะแวดล้อมเหมาะสมในการตรวจเต้านม และสะอาด
 2. เครื่องมือ: มีเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography) และเครื่องตรวจอัลตราซาวด์ที่มีคุณภาพพร้อมใช้งาน
 3. บุคลากรที่มีความรู้ความสามารถ
 - รังสีแพทย์ที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนด
 - นักรังสีการแพทย์หรือเจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์ที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนด
 - เจ้าหน้าที่ฝ่ายติดต่อสื่อสารกับผู้ป่วย
 - พยาบาล

การเตรียมตัวก่อนมารับการตรวจเต้านมด้วยการถ่ายภาพรังสีและอัลตราซาวด์เต้านม

1. งดทาแป้งที่บริเวณเต้านมและรักแร้รวมถึงยาระงับกลิ่นกาย
2. สวมใส่ชุดแบบแยกส่วน (เสื้อและกางเกง)
3. ห้อยรอตรวจอาจมีอากาศเย็น สามารถนำเสื้อหนาวหรือผ้าคลุมไหล่มาใช้ได้
4. หากผู้มารับการตรวจเคยผ่าตัดที่เต้านมหรือมีประวัติเสริมเต้านมควรแจ้งนักรังสีการแพทย์และแพทย์ที่ทำการตรวจ
5. ผู้มารับการตรวจควรบอกวันที่ที่มีประจำเดือนครั้งสุดท้ายก่อนการตรวจเพื่อให้แน่ใจว่าไม่กำลังตั้งครรภ์
6. การตรวจอาจใช้เวลาทั้งหมด 30 นาที ถึง 2 ชั่วโมง ขึ้นกับปริมาณคนไข้ที่รอก่อนหน้าคิวผู้ตรวจ
7. หากผู้รับการตรวจมีประวัติแพ้เจลที่ใช้ในการตรวจอัลตราซาวด์ควรแจ้งแพทย์ก่อนตรวจ

การปฏิบัติงานของนักรังสีการแพทย์ในการถ่ายภาพรังสีเต้านม

1. ศึกษาใบส่งตรวจ (ข้อบ่งชี้ในการตรวจ)
2. ตรวจสอบชื่อของผู้ป่วยและซักประวัติประจำเดือนก่อนถ่ายภาพรังสีทุกครั้ง
3. หากผู้มารับการตรวจมีอาการคลำพบก้อนในเต้านม, เคยผ่าตัด หรือมีไฟ/ติ่งเนื้อที่ผิวหนังบริเวณเต้านม ควรทำการติดที่สัญลักษณ์ทำเครื่องหมายที่ผิวหนังนั้นๆ
4. ถ่ายภาพรังสีเต้านมโดยความนุ่มนวลที่สุด โดยให้ได้ภาพที่คมชัดและครอบคลุมเนื้อเต้านมทั้งหมด

เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม (Mammography)



ภาพซ้าย: เครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านม

ภาพขวา: ที่ควบคุมและแสดงผลภาพถ่ายรังสีเต้านม

การปฏิบัติงานของแพทย์ในการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยเต้านม

1. ศึกษาใบส่งตรวจ (ข้อบ่งชี้ในการตรวจ) รวมถึงซักประวัติอาการผิดปกติที่พบ, ประวัติการ ผ่าตัดเต้านม และประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว
2. ศึกษาผลตรวจเก่าของผู้มารับการตรวจ (ถ้ามี)
3. ดูภาพถ่ายรังสีเต้านมร่วมกับทำอัลตราซาวด์เต้านมเพื่อแปลผลร่วมกันและเปรียบเทียบกับผลเก่า (ถ้ามี)
4. รายงานผลการตรวจตามระบบ Breast Imaging Recording And Data System (BI-RADS)

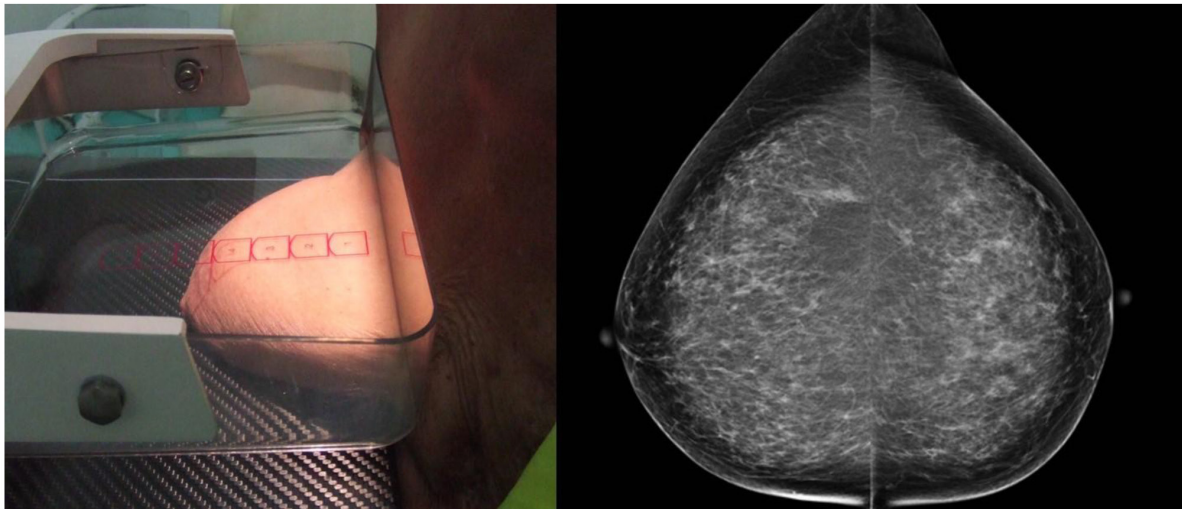
เทคนิคการถ่ายภาพรังสีเต้านมที่ควรรู้

ในปัจจุบัน การถ่ายภาพรังสีเต้านม ใช้เป็นแบบดิจิทัล 2 มิติ ซึ่งมีท่ามาตรฐาน คือ

1. ถ่ายโดยกตเฉียงจากด้านในไปนอก (Mediolateral oblique view [MLO])
2. ถ่ายโดยกตจากบนลงล่าง (Craniocaudal view [CC])



ภาพแสดงการถ่ายโดยกตเฉียงจากด้านในไปนอก (Mediolateral oblique view [MLO])



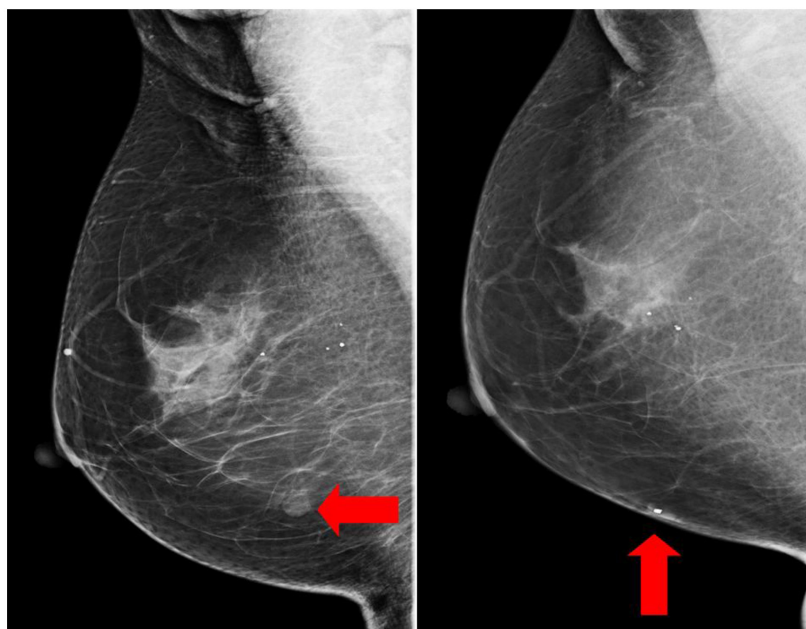
ภาพแสดงการถ่ายโดยกตจากบนลงล่าง (Craniocaudal view [CC])

และหากผู้มารับการตรวจมีแผลผ่าตัดหรือ
ไฟ/ดิ่งเนื้อที่บริเวณเต้านม นักรังสีการแพทย์ควร
ติดตัวทำเครื่องหมายไว้ที่ผิวหนังก่อนการถ่ายภาพ

หากผู้มารับการตรวจทาแป้งหรือใช้ยาระงับ
กลิ่นกายควรให้เช็ดออกก่อนเพื่อป้องกันการเกิด
ลักษณะคล้ายหินปูนบนภาพถ่าย ซึ่งอาจทำให้การ
แปลผลมีความคลาดเคลื่อนได้



ภาพแสดงการติดเครื่องหมายที่ผิวหนังบริเวณที่เป็นแผลผ่าตัดของผู้มารับการตรวจ



ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างขวาแสดงตัวอย่างการติดเครื่องหมายที่ใฝบริเวณเต้านม เพื่อช่วยให้รังสีแพทย์แปลผลได้ง่ายขึ้นและถูกต้อง



ก. ภาพผู้มารับการตรวจหาแป้งบริเวณรักแร้ เมื่อถ่ายภาพรังสีเต้านมจะเห็นคล้ายลักษณะของหินปูน ซึ่งหากฝุ่นแป้งมาอยู่ที่บริเวณเต้านมด้วย อาจทำให้การแปลผลคลาดเคลื่อนได้

การประเมินคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านม

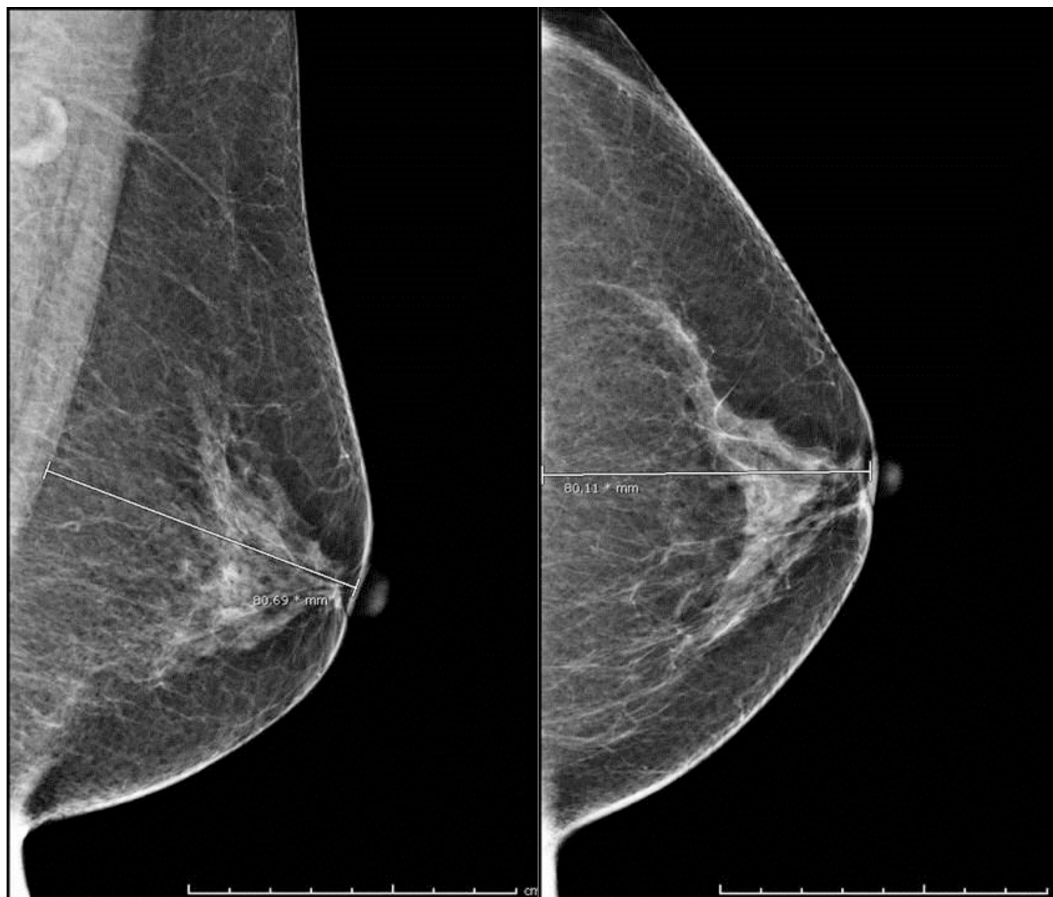
Craniocaudal views

- เห็นเนื้อเยื่อเต้านมทั้งหมดบนภาพ
- เห็นเนื้อเยื่อไขมันด้านหลังเนื้อเยื่อเต้านม (retromammary fat)
- หัวนมชี้ (in profile)
- หัวนมอยู่กึ่งกลางภาพ
- ภาพถ่ายของเต้านมทั้งสองข้างสมมาตรกัน (ยกเว้นในกรณีที่เต้านมสองข้างไม่เท่ากันแต่แรก)
- ความยาวของเส้นสมมติที่ลากจากหัวนมไปตัดขอบภาพทางด้านหลัง (posterior nipple line)

ต่างจากเส้นที่ลากในภาพ MLO ไม่เกิน 1 เซนติเมตร

Mediolateral oblique views

- เห็นเงาของกล้ามเนื้อหน้าอก (pectoralis muscle) วิ่งลงมาถึงระดับของหัวนมหรือต่ำกว่า
- เห็นรอยพับใต้นม (inframammary fold)
- หัวนมชี้ (in profile)
- ภาพถ่ายของเต้านมทั้งสองข้างสมมาตรกัน (ยกเว้นในกรณีที่เต้านมสองข้างไม่เท่ากันแต่แรก)
- ความยาวของเส้นสมมติที่ลากจากหัวนมไปตัดขอบภาพทางด้านหลัง (posterior nipple line) ต่างจากเส้นที่ลากในภาพ CC ไม่เกิน 1 เซนติเมตร



ภาพถ่ายรังสีเต้านมที่ได้มาตรฐานของเต้านมข้างซ้าย รูป ซ้าย MLO view, รูปขวา CC view

เทคนิคการถ่ายภาพรังสีเต้านมพิเศษเพิ่มเติมที่ใช้บ่อย คือ

Tomosynthesis: เป็นเทคนิคการถ่ายภาพเต้านมแบบ 3 มิติ ที่ใช้ทำในการถ่ายภาพเหมือนเดิม แต่ให้แหล่งกำเนิดรังสีเคลื่อนที่ไป รอบเต้านม ที่ถูกกดอยู่ เป็นมุมมองคาแคบๆ (ประมาณ 15°) หลังจากนั้น ชุดข้อมูลภาพที่ได้จะถูกนำไปประมวลผลและสร้างภาพแบบสามมิติ ซึ่งช่วยให้สามารถเห็นรอยโรคในเต้านมได้ดีขึ้นโดยเฉพาะในผู้ที่มีเนื้อเยื่อเต้านมหนาแน่น

Spot compression view: เป็นการกดเต้านมเฉพาะจุดโดยใช้แผ่นกดขนาดเล็กทำให้เนื้อเยื่อเต้านมบริเวณนั้นกระจายออกมากขึ้นเพื่อจะได้ดูว่าบริเวณนั้นมีก้อนหรือไม่ หรือทำให้เห็นขอบเขตของก้อนชัดเจนมากขึ้น

Magnification view: เป็นการขยายเฉพาะจุดเพื่อต้องการดูลักษณะรูปร่างและการกระจายตัวของหีนปุ่นได้ชัดเจนมากขึ้นหรือดูว่าบริเวณนั้นมีหีนปุ่นหรือไม่

Implant displacement view (Pinch view):

เนื่องจากการใส่ถุงเสริมเต้านมทำให้ไม่สามารถกดเนื้อเต้านมได้มากเท่าปกติ ทำให้ภาพที่ได้ไม่ชัดเจน จึงมีการใช้ Eklund modified compression technique โดยการผลักถุงเสริมเต้านมไปทางด้านหลังและบนและดึงเนื้อเยื่อเต้านมมาทางด้านหน้าในเวลาเดียวกัน จะทำให้สามารถเห็นรายละเอียดของเนื้อเยื่อเต้านมได้มากขึ้น

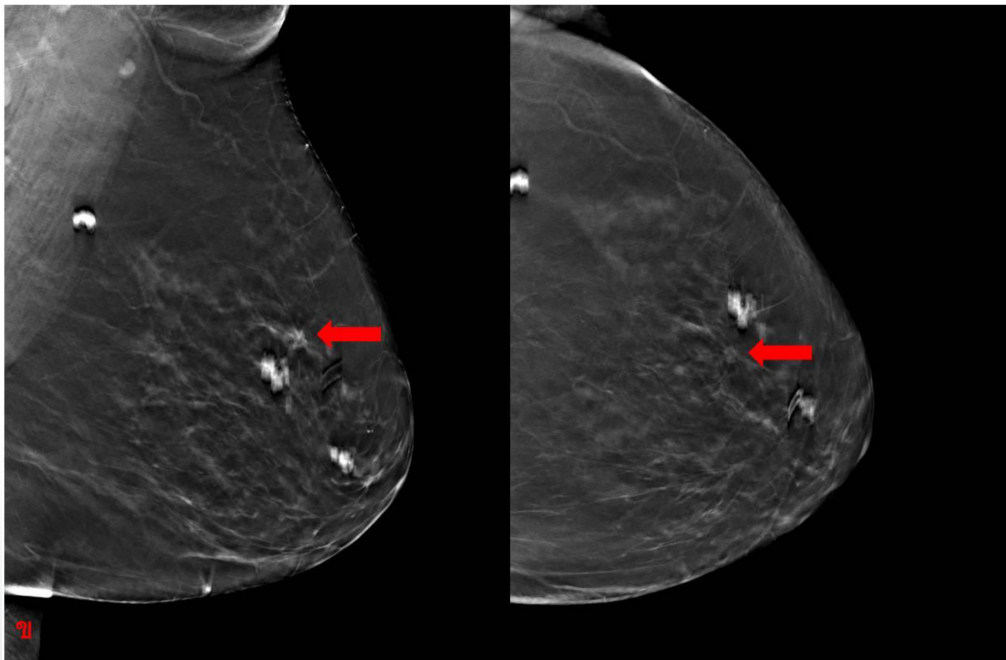
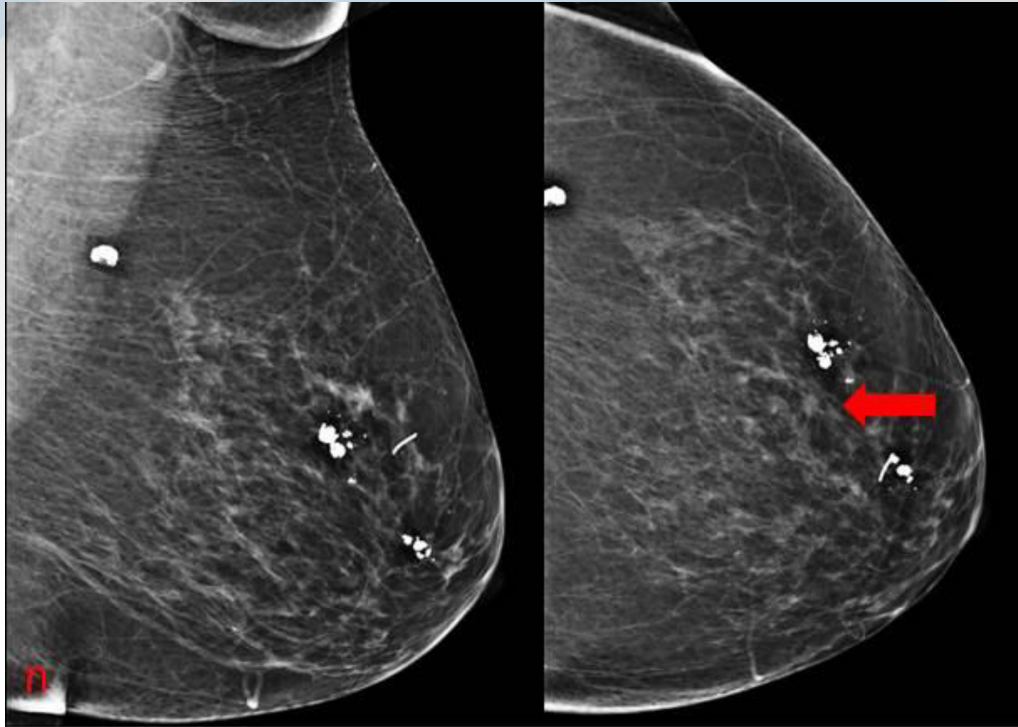
True lateral view (90°): ถ่ายเพื่อดูตำแหน่งของรอยโรคที่สงสัย หรือใช้ในการดูลักษณะของหีนปุ่น teacup shaped ซึ่งต้องใช้หลักการของแรงโน้มถ่วงให้หีนปุ่นตกตะกอน โดย true lateral view มี 2 แบบ คือ

- **Mediolateral view:** ถ่ายในกรณีที่รอยโรคอยู่บริเวณด้านนอก โดยการถ่ายนักรังสีการแพทย์จะจัดทำให้ด้านนอกของเต้านมชิดแผ่นฟิล์ม

- **Lateromedial view:** ถ่ายในกรณีที่รอยโรคอยู่บริเวณด้านในโดยการถ่ายนักรังสีการแพทย์จะจัดทำให้ด้านในของเต้านมชิดแผ่นฟิล์ม

Exaggerate view: ใช้เมื่อเห็นรอยโรคใน MLO แต่ไม่เห็นรอยโรคใน CC view โดยแบ่งเป็น

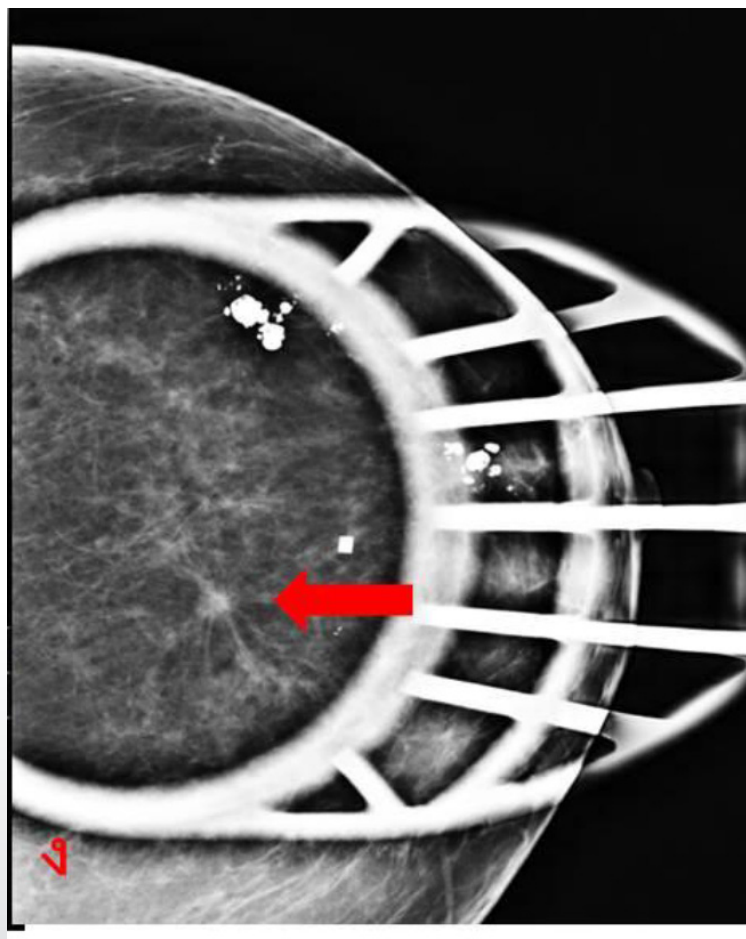
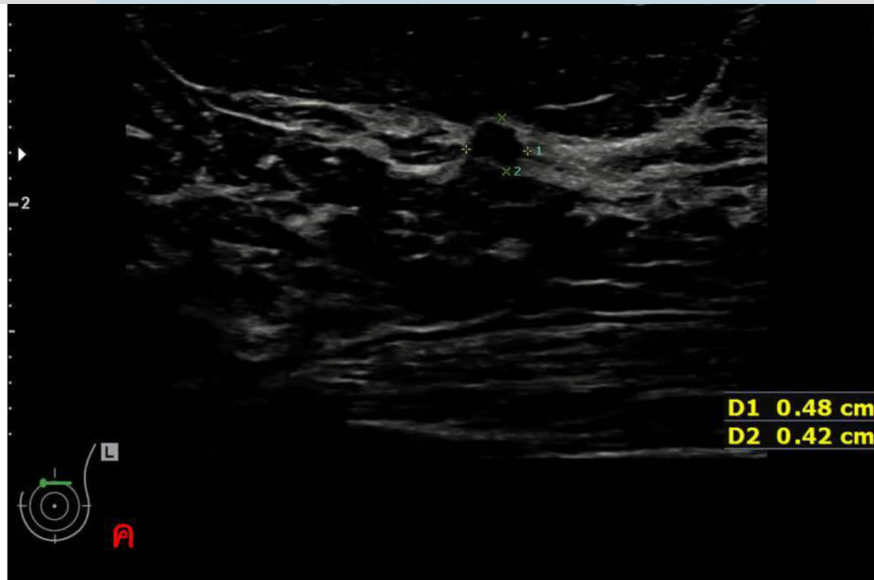
- **Exaggerated CC view with lateral orientation (XCCL):** ใช้ในกรณีที่สงสัยรอยโรคอยู่ทางด้าน นอกของเต้านมที่อาจเห็นไม่ครบใน CC view



ภาพถ่ายรังสีและอัลตราซาวด์เต้านมของผู้ป่วยหญิงอายุ 72 ปี มีประวัติเป็นมะเร็งที่เต้านมข้างขวาได้รับการรักษาตั้งแต่ปี 2558 มาตรวจแมมโมแกรมประจำปี

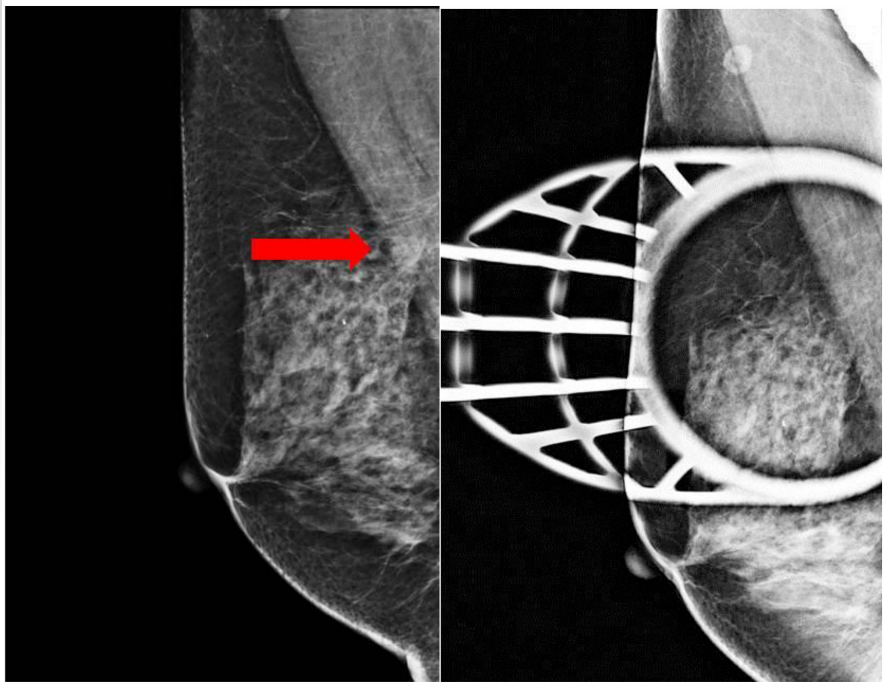
ภาพก: ภาพถ่ายรังสีเต้านม 2 มิติ แสดงลักษณะคล้ายก้อนใน CC view (ตรงลูกศรชี้)

ภาพข: ภาพถ่ายรังสีเต้านม 3 มิติ (บางส่วน) แสดงลักษณะของก้อนที่มีขอบเขตเป็นหนาม (nodule with spiculated border) ตรงลูกศรชี้



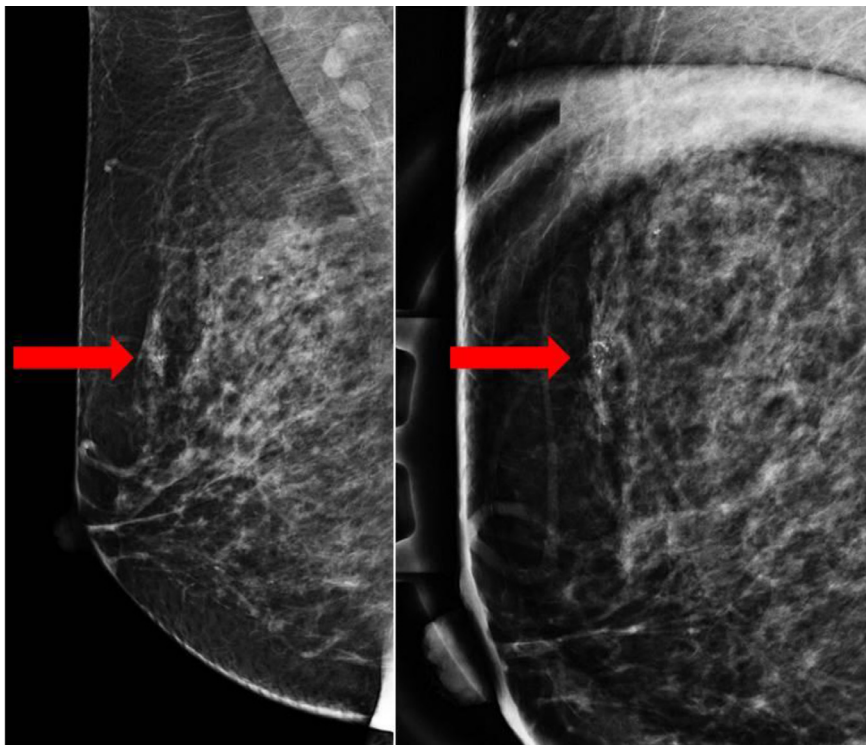
ภาพถ่ายรังสีและอัลตราซาวด์เต้านมของผู้ป่วยหญิงอายุ 72 ปี มีประวัติเป็นมะเร็งที่เต้านมข้างขวาได้รับการรักษาตั้งแต่ปี 2558 มาตรวจแมมโมแกรมประจำปี

ภาพ ค และ ง: แสดงตำแหน่งรอยโรคที่พบในอัลตราซาวด์ที่ยืนยันตำแหน่งตรงกับรอยโรคที่พบในภาพถ่ายรังสีเต้านม



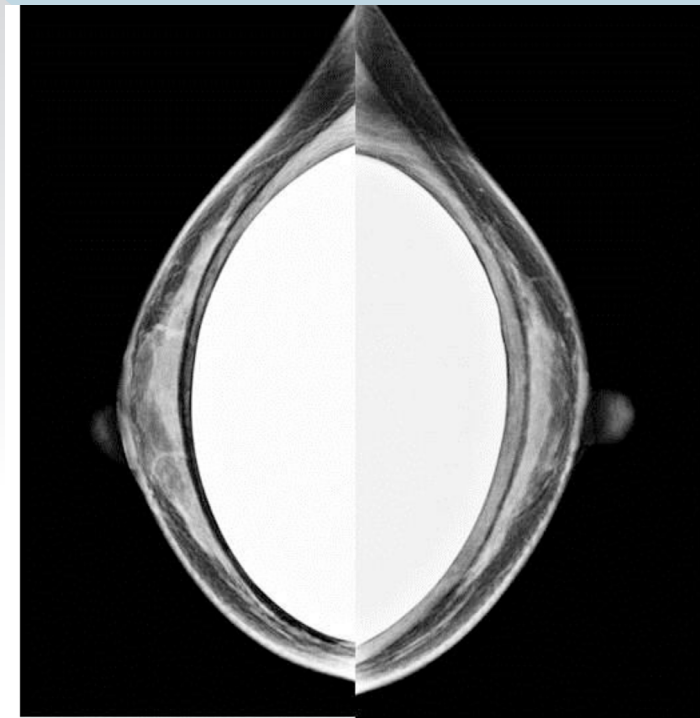
ภาพถ่าย: ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างขวา MLO view ตรงลูกศรชี้ พบลักษณะคล้ายก้อน

ภาพขวา: ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างขวา spot compression view พบเนื้อเยื่อเต้านมบริเวณที่สงสัยถูกกด คลี่กระจายออก

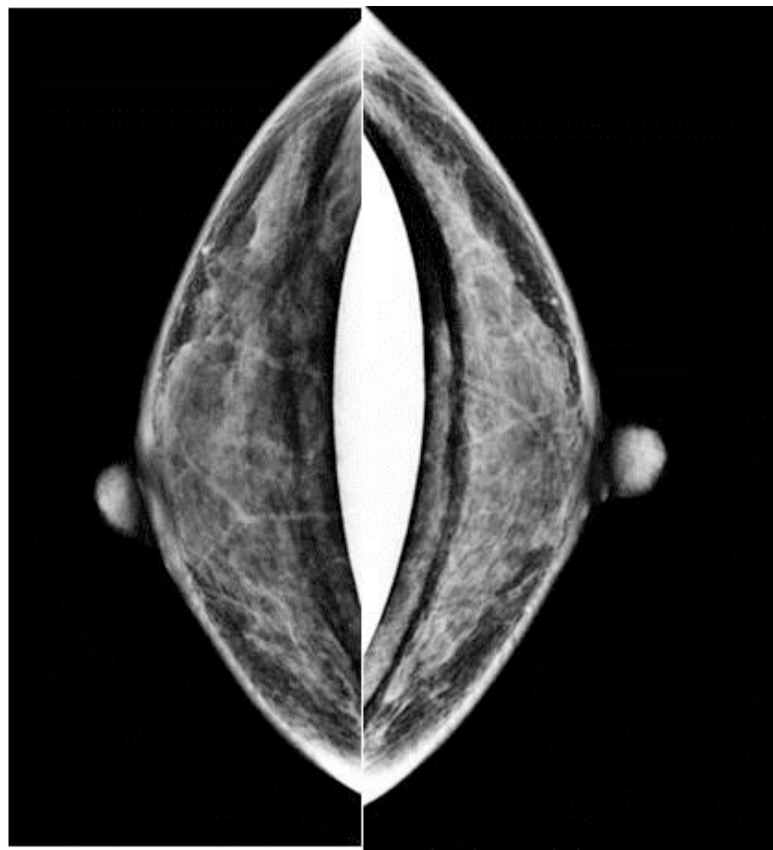


ภาพถ่าย: ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างขวา MLO view ตรงลูกศรชี้ พบกลุ่มของหินปูน

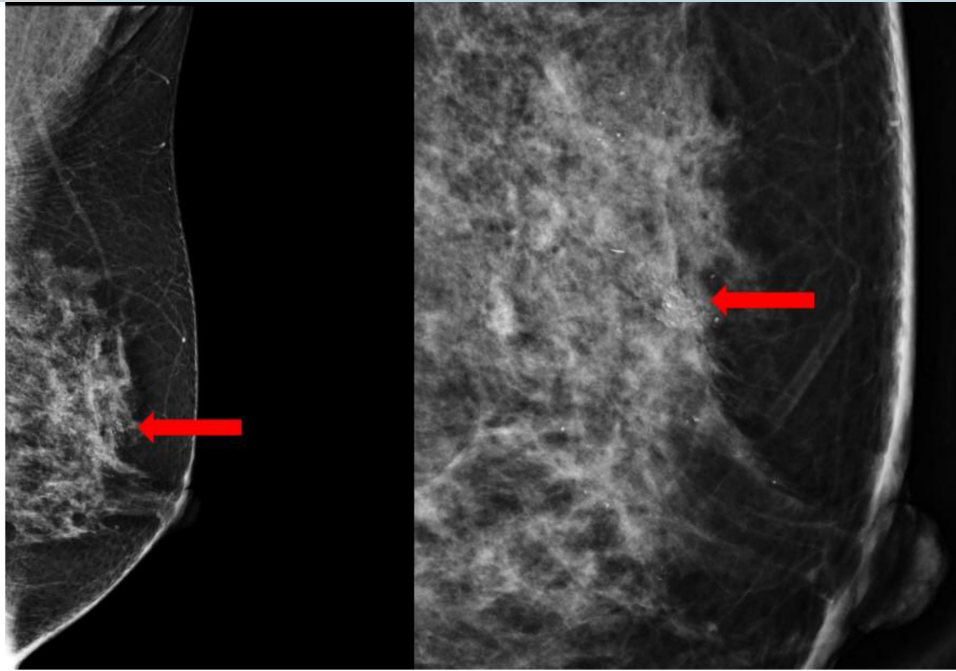
ภาพขวา: ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างขวา Magnification view ตรงบริเวณที่สงสัย พบกลุ่มของ หินปูนที่มีลักษณะเป็น Fine pleomorphic and linear branching calcifications (BI-RADS 4C) ซึ่งผู้ป่วยได้ทำการเจาะชิ้นเนื้อและผ่าตัด ผลเป็น DCIS



ภาพการถ่ายภาพรังสีเต้านมของผู้มารับการตรวจที่ใส่ถุงเสริมเต้านมด้วยเทคนิคปกติ



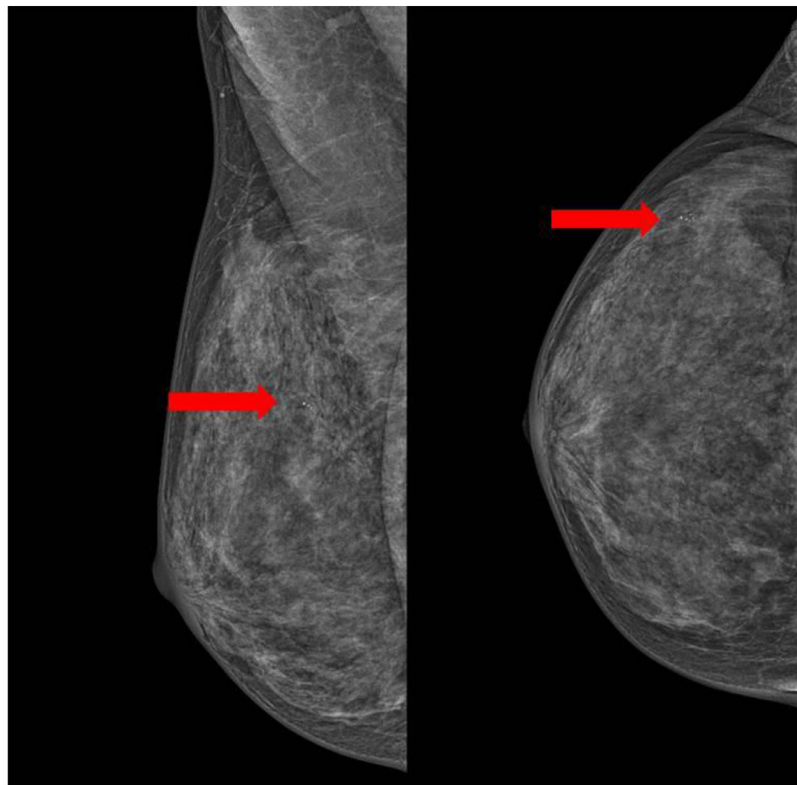
ภาพการถ่ายภาพรังสีเต้านมของผู้มารับการตรวจที่ใส่ถุงเสริมเต้านมด้วยเทคนิค Eklund (implant displacement/ pinch view) จะเห็นได้ว่าสามารถเห็นรายละเอียดของเนื้อเยื่อเต้านมได้มากขึ้น



ภาพซ้าย: ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างซ้าย MLO view แสดงกลุ่มหินปูน (ลูกศรชี้)

ภาพขวา: ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างซ้าย True lateral view with magnification แสดงกลุ่มหินปูนที่มีลักษณะเป็น crescent/ teacup shaped microcalcifications.

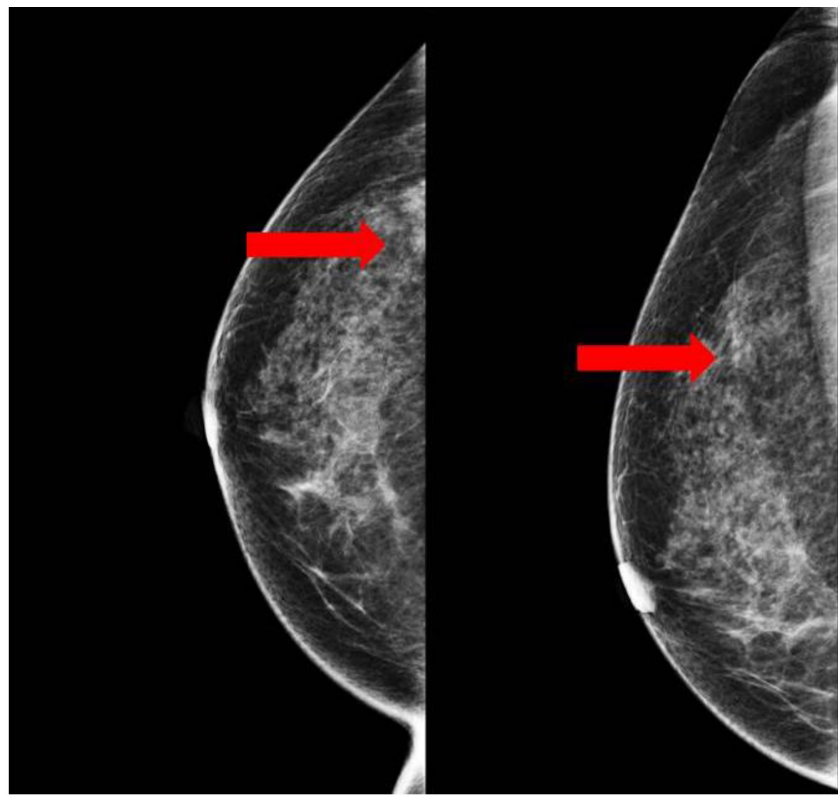
Tangential view: ใช้เมื่อสงสัยว่าความผิดปกติที่พบอยู่ในชั้นผิวหนังหรือชั้นใต้ผิวหนัง ไม่ได้อยู่ภายในเนื้อเยื่อเต้านม โดยนักรังสีแพทย์จะถ่ายภาพโดยบิดเอียงบริเวณที่สงสัยให้มาอยู่ที่ขอบภาพ



ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างขวา MLO และ CC views แสดงกลุ่มของหินปูน (group of punctate and round calcifications) (ลูกศรชี้) ซึ่งสงสัยเป็นหินปูนในชั้นผิวหนังจาก Tomosynthesis



ภาพถ่าย Tangential with magnification ของเต้านมด้านขวา จะให้เห็นว่ากลุ่มหินปูนถูกเคลื่อนมาอยู่ที่ผิว ชัดขอบภาพ แสดงว่าเป็นหินปูนที่อยู่ในชั้นผิวหนัง



ภาพซ้าย: ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างขวา CC view ลูกศรชี้บริเวณที่เหมือนมีก้อนที่อยู่ขอบด้านหลังทางด้านนอกของเต้านม

ภาพขวา: ภาพถ่ายรังสีเต้านมข้างขวา XCCL view ลูกศรชี้ที่ก้อนที่เห็นได้ชัดเจนขึ้น

ข้อมูลที่ควรแสดงบนภาพถ่ายรังสีเต้านม

1. ชื่อ-นามสกุล, อายุ, วันเดือนปีเกิด และ เลขบัตรโรงพยาบาลของผู้มารับการตรวจ
2. ชื่อโรงพยาบาลหรือสถานที่ถ่ายภาพรังสีเต้านม
3. วันเดือนปีและเวลาที่เข้ารับการตรวจ
4. ท่าที่ใช้ตรวจในภาพนั้น
5. ชื่อรังสีการแพทย์ที่ทำการถ่ายภาพ
6. อารยะบุ kV และ mAs

ข้อมูลที่ควรแสดงบนอัลตราซาวด์เต้านม

1. ชื่อ-นามสกุล, อายุ, วันเดือนปีเกิด และ เลขบัตรโรงพยาบาลของผู้มารับการตรวจ
2. ชื่อโรงพยาบาลหรือสถานที่ตรวจ
3. วันเดือนปีและเวลาที่เข้ารับการตรวจ

การรายงานผลของแพทย์ผู้ตรวจ

ในประเทศไทยมีการใช้ระบบรายงานผลการตรวจที่เป็นสากลของ American College of Radiology (ACR) โดยใช้ระบบการรายงานผลที่เรียกว่า Breast Imaging Report and Data System (BI-RADS) ฉบับล่าสุดเป็นฉบับที่ 5 ซึ่งมีการปรับปรุงพัฒนาในปี พศ. 2556 การรู้และเข้าใจเกี่ยวกับ BI-RADS จึงมีความสำคัญในการดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

โดยข้อมูลที่ต้องรายงานผลตามข้อแนะนำของ BI-RADS ประกอบด้วย

1. ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจ: เป็นการตรวจคัดกรอง หรือวินิจฉัยในกรณีที่มีอาการผิดปกติในเต้านม
2. ลักษณะของเนื้อเยื่อเต้านมในภาพถ่ายรังสี (Breast composition): มีความสำคัญในการมองเห็นรอยโรคในเต้านม โดยเฉพาะก้อน หากเนื้อเยื่อเต้านมมาก โอกาสที่รอยโรคในเต้านมจะถูกบดบัง จะสูง หรือมองเห็นได้ยาก ซึ่งลักษณะของเนื้อเยื่อ

เต้านมแบ่งออกเป็น

- A. The breasts are almost entirely fat.
- B. There are scattered areas of fibroglandular density.
- C. The breasts are heterogeneously dense, which may obscure small masses.
- D. The breasts are extremely dense, which lowers sensitivity of mammography.

3. สิ่งที่ตรวจพบจากภาพถ่ายรังสีเต้านม
 - ก้อน (Mass)
 - หินปูน (Calcifications)
 - ความไม่สมมาตรของเนื้อเยื่อเต้านม

(Asymmetries)

- การดึงรั้งของเนื้อเยื่อเต้านม

(Architectural distortion)

- หัวนมถูกดึงรั้ง (Nipple retraction)
- ผิวของเต้านมหนาตัวผิดปกติ (Skin thickening)
- ความผิดปกติของต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

(Axillary lymphadenopathy)

4. สิ่งที่ตรวจพบจากอัลตราซาวด์

4.1 ลักษณะของเนื้อเยื่อเต้านม:

a. Homogenous background

echotexture-fat

b. Homogenous background

echotexture-fibroglandular

c. Heterogenous background

echotexture

4.2 ความผิดปกติที่พบ:

- ก้อน (Nodule/Mass)
- ถุงน้ำ (Cyst)
- หินปูน (Calcification)
- การดึงรั้งของเนื้อเยื่อเต้านม

(Architectural distortion)

- ความผิดปกติของท่อน้ำนม (Duct changes)

- ความผิดปกติของต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (Axillary lymphadenopathy)

5. สรุปผลและแนวทางการรักษาหรือติดตาม (Final Assessment and Management Recommendation)

*** โดยในรายงานผลหากมีผลเก่าต้องมีการเปรียบเทียบกับผลเก่าเสมอ

การสรุปผลและแนวทางการติดตามหรือรักษาตาม BI-RADS classification (5th edition 2013) แบ่งออกเป็น Incomplete study: category 0 ซึ่งต้องเรียกผู้ป่วยมาตรวจเพิ่มเติม หรือรอผลเก่าเพื่อนำมาเปรียบเทียบ

การควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเต้านม

วัตถุประสงค์ของการประกันคุณภาพ

เพื่อให้ได้ภาพถ่ายรังสีเต้านมที่คุณภาพดีที่สุดที่จะสามารถตรวจหารอยโรคของเต้านมได้ โดยการใช้ปริมาณรังสีที่น้อยที่สุด

แนวทางการควบคุมคุณภาพของการตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา

ด้านบุคลากร

- รังสีแพทย์ (Radiologist)
- รังสีแพทย์ที่ได้รับประกาศนียบัตรด้านภาพถ่ายเต้านม
- รังสีแพทย์ที่ได้รับวุฒิบัตรรังสีวิทยาทั่วไปหรือรังสีวินิจฉัยที่ผ่านการฝึกอบรมและปฏิบัติงานในการตรวจวินิจฉัยเต้านมโดยเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมขณะเป็นแพทย์ประจำบ้าน ครอบคลุมเกณฑ์ของแพทยสภา

- นักรังสีการแพทย์

- ต้องจบวิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขารังสีเทคนิค และได้รับใบประกอบโรคศิลป์ของนักรังสีการแพทย์
- ควรมีความรู้เรื่องของเทคนิคพื้นฐานในการถ่ายภาพรังสีเต้านมและความชำนาญ
- มีการประเมินระดับความชำนาญของนักรังสีการแพทย์ ซึ่งเกณฑ์และคุณสมบัติขึ้นกับแต่ละสถาบัน

ด้านการบันทึกข้อมูลและรายงานผล

- ควรมีการเก็บบันทึกภาพการถ่ายภาพรังสีเต้านมและอัลตราซาวด์เต้านมในระบบอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 5 ปี
- มีการรายงานผลที่เป็นสากลโดยใช้ระบบ BI-RADS
- ผู้มารับการตรวจสามารถขอรายงานผลการตรวจและภาพถ่ายรังสีเต้านมรวมถึงอัลตราซาวด์ได้หากต้องการ

ด้านเครื่องมือและอุปกรณ์

ในปัจจุบันเครื่องถ่ายภาพรังสีเต้านมใช้เป็นแบบ Full-field digital mammography ซึ่งประกอบด้วย:

ส่วนของเครื่องถ่ายและอุปกรณ์ที่สัมผัสผู้ป่วย และส่วนของคอนโซลควบคุม ที่ต้องมีการดูแลควบคุมคุณภาพทั้งจากนักรังสีการแพทย์และนักฟิสิกส์รังสีชำนาญการจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ด้านปริมาณรังสี

ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่เต้านมได้รับ (Average Glandular Dose; AGD) ในการถ่ายภาพรังสีโดยกดจากบนลงล่าง (Craniocaudal view) สำหรับเต้านมที่มีความหนา 4.2 เซนติเมตร ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเต้านมร้อยละ 50 และไขมันร้อยละ 50 ต้องไม่เกิน 0.3 rad (3.0 milligray) ตามมาตรฐานของสหรัฐอเมริกา (Mammography Quality Standard Acts; MQSA)

ตารางแสดง BI-RADS classification

BI-RADS	Likelihood of malignancy	Findings/examination	Recommendation
1: Negative	Essentially 0%	Normal examination	Routine mammography screening
2: Benign	Essentially 0%	Benign findings: benign calcification, cyst	Routine mammography screening
3: Probably benign	≤ 2%	Non-calcified circumscribed solid mass, focal asymmetry or single group of punctate calcifications, cluster of microcysts, single complicated cyst	Short interval follow-up in 6 months
4: Suspicious	> 2% but < 95%	Palpable mass, complex solid-cystic mass, suspicious calcifications	Tissue diagnosis
- 4A: low	> 2% but ≤ 10%	Palpable circumscribed mass, palpable complicated cyst, suspicious of breast abscess	
- 4B: moderate	> 10% but ≤ 50%	Group of amorphous or fine pleomorphic calcifications, ill-defined mass	
- 4C: high	> 50% but < 95%	New group of fine linear calcifications, irregular solid mass with ill-defined border	
5: highly suggestive of malignancy	≤ 95%	Irregular, spiculated mass with associated microcalcifications and new fine linear and branching calcifications in segmental distribution	Tissue diagnosis
6: Known proven malignancy			Surgical excision when clinically appropriate

ตารางการควบคุมคุณภาพโดยนักรังสีการแพทย์สำหรับเครื่อง Full-field digital mammography

Quality Control Test Procedure	Frequency
DICOM Printer Quality Control	Weekly
Detector Flat Field Calibration (includes CEDM option)	Weekly
Artifact Evaluation	Weekly
Phantom Control Chart for Printer and	Weekly
Diagnostic Review Workstation	
Signal-To-Noise and Contrast-To-Noise Measurements	Weekly
Compression Thickness Indicator	Biweekly
Visual Checklist	Monthly
Repeat/Reject Analysis	Quarterly
Geometry Calibration (Tomosynthesis Option) (ถ้ามี)	Semiannually
Compression	Semiannually
Diagnostic Review Workstation Quality Control	Weekly
Viewbox and Viewing Conditions	Weekly

การควบคุมเรื่องความสะอาดของ paddle, detector และ face shield ควรทำความสะอาดหลังการถ่ายภาพรังสีเต้านมทุกครั้ง

ตารางการควบคุมคุณภาพของนักฟิสิกส์รังสีชำนาญการจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์สำหรับเครื่อง
Full-field digital mammography

Quality Control Test	Frequency
kVp Accuracy and Reproducibility	Annually
Exposure timer-Reproducibility	Annually
Radiation output	Annually
Beam Quality Assessment- HVL Measurement	Annually
Automatic Exposure Control (AEC) Function Performance	Annually
Dose and AEC Reproducibility	Annually
Compression device	Annually
Beam limiting device	Annually
Scatter Radiation	Annually
Radiographic tube	Annually

เอกสารอ้างอิง

1. D'Orsi C, Sickles EA, Medenlson EB, Morris EA. Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS breast imaging atlas. 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2013.
2. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. American Cancer Society. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. JAMA 2015;314(15): 1599–614.
3. Mamm RM, Kuhl CK, Kinkel K., Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiology. 2008 (18): 1307-18.
4. Chong A, Weinstein SP, Mcdonald ES, Conant EF. Digital breast tomosynthesis: Concepts and clinical Practice. Radiology 2019; 292:1-4.
5. Berg WA, Birdwell RL, Gombos EC, Wang Sc, Parkinson, BT et al. Diagnostic Imaging Breast: Imaging Modalities: II-0-2-39.
6. Yaffe MJ. Developing a quality control program for digital mammography: achievements so far and challenges to come. Imaging.Med 2011: 123-33.
7. The Mammography Quality Standards Act Final Regulations: Preparing for MQSA Inspections; Final guidance for Industry and FDA 2001

แนวทางการวินิจฉัยก้อนที่เต้านม Management guideline of breast mass

ชญาบุญ รัตตดิลัง

บทนำ

ก้อนที่เต้านมเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ถึงแม้ส่วนใหญ่ก้อนที่เต้านมจะเป็นก้อนเนื้อออกธรรมดา แต่ก็ยังคงก่อให้เกิดความวิตกกังวลแก่ผู้ป่วย ซึ่งการวินิจฉัยและการรักษาก้อนที่เต้านมในผู้ป่วยนั้น ควรคำนึงหลายปัจจัยร่วมกัน ตั้งแต่การซักประวัติ การตรวจร่างกาย การวินิจฉัย รวมไปถึงการวางแผนการรักษาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

แนวทางการวินิจฉัยก้อนที่เต้านม

แนวทางในการประเมินเพื่อการวินิจฉัยก้อนที่เต้านมประกอบด้วย 3 ส่วน (triple assessment) ได้แก่

1. การซักประวัติ และ ตรวจร่างกาย (history taking and physical examination)
2. การตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา (breast imaging)
3. การตรวจทางพยาธิวิทยา (tissue diagnosis; fine needle aspiration cytology, tissue biopsy)

1. การซักประวัติและตรวจร่างกาย (history taking and physical examination)

การซักประวัติผู้ป่วยที่มาด้วยอาการก้อนที่เต้านมนั้นประกอบด้วย การซักประวัติที่เกี่ยวกับอาการของก้อน ลักษณะของก้อน ระยะเวลา และอาการร่วมอื่น ๆ เช่น ประวัติคลำพบต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ หรือต้นคอ ความผิดปกติของผิวหนังบริเวณเต้านมและหัวนม ลักษณะของสารคัดหลั่งที่ไหลออกจากหัวนม เป็นต้น นอกจากนี้ควรต้องซักประวัติโรคประจำตัว ประวัติการตรวจวินิจฉัยและการรักษาเดิม ประวัติ

ความเสี่ยงของมะเร็ง (risk factor of cancer) รวมไปถึงประวัติทางด้านสูตินรีเวชและประวัติประจำเดือน (gynecologic and menstrual history) ซึ่งการซักประวัติให้ละเอียดจะสามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ และในส่วนของผู้ป่วยชายที่มาด้วยก้อนที่เต้านมนั้น อาจจะต้องซักประวัติเพิ่มเติม เช่น ประวัติโรคประจำตัวโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคทางตับ ประวัติยาที่ใช้ประจำและประวัติสมรรถภาพทางเพศ

การตรวจร่างกายมีความสำคัญในการวินิจฉัยแยกโรค และมีความสำคัญในการนำไปสู่การประเมินเพื่อการวินิจฉัยในขั้นตอนถัดไป การตรวจเต้านมด้วยการคลำนั้น อาจพบว่ามีเนื้อเต้านมที่มีลักษณะไม่เรียบคล้ายก้อนได้ในผู้ป่วยบางราย ซึ่งทำให้เกิดความสับสนระหว่างเนื้อเต้านมปกติและก้อนเต้านมจากการศึกษาของ Vargas HI และคณะ¹ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 30 ปี พบว่าผู้ป่วยทำการตรวจเต้านมด้วยตนเอง (breast self-examination) จะรู้สึกพบก้อนเต้านมร้อยละ 80 แต่พบว่าเป็นก้อนเต้านมจริงเพียงร้อยละ 53 จากการศึกษาของ Morrow และคณะ² ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 40 ปี เมื่อผู้ป่วยทำ breast self-examination พบว่าเป็นรอยโรคเต้านมอื่น ๆ อยู่ถึงร้อยละ 27 นอกเหนือจากก้อนเต้านมจากซอร์โมน (fibrocystic change) ซึ่งการตรวจร่างกายนั้นควรตรวจด้วยความละเอียดทั้ง 2 ข้าง โดยตรวจดูตั้งแต่ลักษณะภายนอกของเต้านมและผิวหนัง ตรวจเต้านมทั้ง 2 ข้าง หัวนม และต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้และคอ ซึ่งในผู้ป่วยบางรายอาจตรวจไม่พบว่ามีก้อนเต้านมชัดเจน อาจพบเพียงเป็นเนื้อเต้านมที่หนาเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเป็นความผิดปกติของเต้านมจริง หรืออาจเป็นในส่วนของ

เนื้อเต้านม หรือกระดูกซี่โครง ซึ่งเราสามารถตรวจแยกความผิดปกติได้จากการตรวจเปรียบเทียบกับเต้านมอีกข้าง ซึ่งหากตรวจแล้วยังไม่แน่ชัด อาจต้องทำการนัดตรวจติดตามต่อเนื่องอีก 2-3 เดือน หรือทำการส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมทางรังสีวิทยาต่อไป นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายอาจจะแยกได้ยากระหว่างก้อนที่หางของเต้านม (tail of breast) หรือก้อนต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ซึ่งจากการตรวจร่างกายนั้นจะสามารถแบ่งผลของการตรวจร่างกายออกเป็น 4 ประเภท คือ 1) ไม่พบความผิดปกติ 2) มีเนื้อเต้านมที่หนาตัวเพิ่มขึ้นแต่ไม่พบก้อน 3) ก้อนเต้านมที่มีลักษณะเป็นก้อนเนื้อออกธรรมดา 4) ก้อนที่เต้านมที่มีลักษณะเป็นมะเร็ง

2. การตรวจเต้านมทางรังสีวินิจฉัย (breast imaging)

การวินิจฉัยทางรังสีวิทยานั้นโดยส่วนใหญ่ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ การเอกซเรย์เต้านม (mammography) และอัลตราซาวด์เต้านม (breast ultrasonography)

2.1 การเอกซเรย์เต้านม (mammography)

การเอกซเรย์เต้านม (mammography) นั้นเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคทางเต้านม โดยแพทย์สามารถที่จะตีตราเครื่องหมายเพื่อระบุตำแหน่งที่สงสัยว่ามีความผิดปกติของเต้านมก่อนที่จะทำ mammography เพื่อช่วยให้รังสีแพทย์สามารถวินิจฉัยแยกโรคได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้การทำ mammography นั้น จะสามารถใช้ในการวินิจฉัยหินปูนผิดปกติในเต้านมได้ดี แต่มีข้อเสียคือ ไม่สามารถแยกกระหว่างพยาธิสภาพที่เป็นก้อนเนื้อหรือถุงน้ำได้ รวมไปถึงมีโอกาสวินิจฉัยผิดพลาด (miss diagnosis) ร้อยละ 10-25³ นอกจากนี้การทำ mammography ไม่แนะนำให้ทำในผู้ป่วยตั้งครรภ์ เนื่องจากรังสีจากการทำ mammography อาจมีผลกับเด็กในครรภ์ได้ รวมไปถึง

ถึงผู้ป่วยที่อายุน้อย การทำ mammography ควรเริ่มทำในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป จากการศึกษาของ Hann และคณะ⁴ ในผู้ป่วย 113 ราย ที่ได้รับการตรวจ mammography แล้วพบความผิดปกติ และทำเจาะตรวจชิ้นเนื้อภายใต้การทำ mammography เรียกว่า stereotactic biopsy พบว่าร้อยละ 76 ภาพ mammography มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากการเจาะตรวจชิ้นเนื้อ โดยร้อยละ 51 การเจาะตรวจชิ้นเนื้อดังกล่าวทำให้เกิดเลือดออกในเนื้อเยื่อ (hematoma) ซึ่งบดบังรอยโรคที่ผิดปกติที่เต้านมได้ถึงร้อยละ 27 และบดบังหินปูนที่ผิดปกติในภายหลังได้ถึงร้อยละ 3

2.2 การอัลตราซาวด์เต้านม (breast ultrasonography)

การอัลตราซาวด์เต้านม (breast ultrasonography) นั้นเป็นเครื่องมือที่ในการวินิจฉัยโรคได้ดี ข้อดีของการทำ breast ultrasonography คือ สามารถทำได้ง่าย ไม่มีรังสี และยังสามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกกระหว่างก้อนเนื้อและถุงน้ำได้ดี นอกจากนี้ยังสามารถช่วยแยกลักษณะก้อนเนื้อออกธรรมดาและมะเร็งได้

cystic evaluation

ถุงน้ำเต้านม (breast cyst) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยอายุ 40-49 ปี โดยพบได้ถึงร้อยละ 25 และยังเป็นปัญหาที่พบได้ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีถึงร้อยละ 10⁵ ครั้งหนึ่งของผู้หญิงโดยทั่วไป จะมี breast cyst เกิดขึ้นได้ การทำ breast ultrasonography จะสามารถใช้แยกลักษณะของ breast cyst⁶ โดยหากว่า breast cyst มีลักษณะกลมใส ผิวเรียบ ผ้นบาง (simple cyst) จะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งค่อนข้างน้อย ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องเจาะดูน้ำออกหากไม่มีอาการ แต่แนะนำให้เจาะดู breast cyst ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการ เพื่อบรรเทาอาการแก่ผู้ป่วย แต่ถ้าพบ breast cyst มีลักษณะขุ่น

ขอบไม่เรียบ ผื่นหนา (complicated cyst) อาจมีความเสี่ยงเป็นมะเร็งอยู่ร้อยละ 0.3 ด้วยเหตุนี้ หากพบ breast cyst ลักษณะดังกล่าว และลักษณะ น้ำที่ดูดออกมาปนเลือด อาจแนะนำให้ทำน้ำที่ดูดออกมาส่งตรวจเซลล์วิทยา (cytology) เนื่องจากมีความเสี่ยงที่เป็นมะเร็งค่อนข้างสูง แต่ในทางกลับกันในกรณีที่น้ำในถุงน้ำที่ดูดออกมาเป็นสีเขียว สีเหลือง หรือสีน้ำตาล อาจไม่มีความจำเป็นที่ต้องนำมาส่งตรวจ cytology เนื่องจากส่วนใหญ่ใน breast cyst ดังกล่าวนั้นจะมีแต่เซลล์ที่ตาย จากการศึกษ ของ Ciatto S และคณะ⁵ ในผู้ป่วยที่มี breast cyst 4,105 ราย เมื่อเจาะดูดน้ำลักษณะดังกล่าวนี้ไปส่งตรวจก็ไม่พบว่ามีเซลล์มะเร็ง ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วย ดังกล่าวนี้นั้นเมื่อเจาะดูด breast cyst แนะนำให้นัดติดตามอาการเพื่อดูว่า breast cyst ดังกล่าวกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ หาก breast cyst ดังกล่าวกลับมาเป็นซ้ำ สามารถเจาะดูด breast cyst ออกได้อีก แต่หากเจาะดูดหลายครั้งแล้วยังกลับมาเป็นซ้ำอยู่ แนะนำให้ทำการผ่าตัด breast cyst นี้ออก ส่วนในกรณีที่ breast cyst นั้นมีก้อนเนื้ออยู่ข้างใน (complex cyst) จะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งถึงร้อยละ 23 แนะนำให้เจาะชิ้นเนื้อในส่วนของก้อนเนื้อใน breast cyst เพื่อทำการวินิจฉัยแยกโรค

solid mass evaluation

ก้อนที่เต้านมก็เป็นอาการที่พบได้บ่อย ซึ่งหากผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 35 ปี แล้วตรวจพบก้อนที่เต้านม ขอบเรียบ ไม่เจ็บ เคลื่อนที่ได้ นั้น โดยส่วนใหญ่เป็น ก้อนเนื้อออกจากฮอริโมน (fibroadenoma)⁷ จากการศึกษาของ Frantz VK และคณะ⁸ พบว่าในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 35 ปี และมีก้อนที่เต้านมและทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อทางเซลล์วิทยา (fine needle aspiration; FNA) พบว่าร้อยละ 72 เป็น fibroadenoma ด้วยเหตุนี้ การซักประวัติตรวจร่างกาย ร่วมกับการวินิจฉัยทาง

รังสีวิทยาจะช่วยทำให้การวินิจฉัยมะเร็งผิดพลาดลดลง จากการศึกษาของ van Dam และคณะ⁹ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย 201 ราย พบว่าการวินิจฉัยทางรังสีวิทยาด้วย mammography หรือ breast ultrasonography อย่างเดียว จะมีอัตราความไว (sensitivity) ในการตรวจพบมะเร็งอยู่ที่ร้อยละ 94 และ 78 ตามลำดับ และมีอัตราความจำเพาะ (specificity) ในการตรวจพบมะเร็งอยู่ที่ร้อยละ 55 และ 94 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อทำการวินิจฉัยด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ร่วมกับการตรวจทางรังสีวิทยา จะเพิ่ม sensitivity ในการตรวจพบมะเร็งอยู่ที่ร้อยละ 97 แต่มี specificity ในการตรวจพบมะเร็งอยู่ที่ร้อยละ 49 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ The Sydney breast imaging accuracy ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย 240 ราย พบว่าในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 45 ปีนั้น การทำ mammography และ breast ultrasonography จะมี sensitivity ในการตรวจพบก้อนอยู่ที่ร้อยละ 85 ซึ่งมากกว่าเมื่อเทียบกับการทำ mammography เพียงอย่างเดียวที่อยู่ร้อยละ 72¹⁰

แต่อย่างไรก็ตาม fibroadenoma กับก้อนเนื้ออกชนิดโตเร็ว (phyllodes) นั้นแยกยากจากภาพทางรังสีวิทยา โดยมีการศึกษาของ Bode และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นก้อนที่เต้านมและได้ทำ breast ultrasonography ร่วมการเจาะตรวจชิ้นเนื้อ ทั้งชนิดแบบใช้เข็มเจาะตรวจ (core needle biopsy; CNB) หรือการผ่าตัดก้อนเนื้อ (excision) ซึ่งพบว่าเป็น fibroadenoma 57 ราย และเป็น phyllodes 12 ราย ซึ่งพบว่าในผู้ป่วย phyllodes นั้นจะเห็นภาพทางรังสีวิทยาคล้าย fibroadenoma อยู่ถึงร้อยละ 42 และพบว่าในผู้ป่วยที่เป็น fibroadenoma นั้น จะมีภาพทางรังสีวิทยาคล้าย phyllodes อยู่ถึงร้อยละ 46¹¹ ด้วยเหตุนี้ในการวินิจฉัยก้อนที่เต้านมจึงแนะนำให้ทำการวินิจฉัยให้ครบถ้วนตาม triple assessment

3. การตรวจทางพยาธิวิทยา (tissue diagnosis)

ในกรณีที่ผู้ป่วยมาด้วยอาการก้อนที่เต้านมนั้น เมื่อผู้ป่วยได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจเต้านมทางรังสีวิทยาแล้ว ควรได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยการเจาะชิ้นเนื้อส่งตรวจซึ่ง ได้แก่ การเจาะดูดเซลล์ด้วยเข็มขนาดเล็ก (fine needle aspiration; FNA) หรือการเจาะชิ้นเนื้อด้วยเข็มตัดชิ้นเนื้อ (core needle biopsy; CNB) เมื่อทำการประเมิน triple assessment ครบทั้ง 3 ส่วนแล้ว ให้พิจารณาว่าผลทั้งหมดเป็นไปในแนวทางเดียวกัน (concordance) หรือ ไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน (discordance) กรณีที่ผลเป็นไปในแนวทางเดียวกันนั้น แพทย์สามารถให้การรักษาตามผลที่ได้ แต่ถ้าผลไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ควรพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อเพิ่มเติม โดยวิธีการที่จะได้ชิ้นเนื้อมากขึ้นกว่าวิธีที่ใช้ในการตรวจครั้งก่อน เช่น อาจพิจารณาทำ CNB ในกรณีที่ผลจากการทำ FNA เป็น discordance หรือพิจารณาทำ excision กรณีที่ผลจากการทำ CNB เป็น discordance

จากการศึกษาของ Steinberg และคณะ¹² ทำการศึกษาในผู้ป่วย 191 ราย พบว่าการทำ triple assessment มี sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมร้อยละ 95.5 และ 100 ตามลำดับ และจากการศึกษาของ Vetto J และคณะ¹³ พบว่าในผู้ป่วย 43 รายที่มีก้อนเต้านมขนาดเล็ก หากผล triple assessment นั้น concordance จะมีค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) และ specificity อยู่ถึงร้อยละ 100 แต่หากผล triple assessment นั้น discordance จะพบว่ามี positive predictive value ร้อยละ 64

ซึ่งวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนเต้านมนั้น สามารถแบ่งออกเป็นดังนี้

3.1. การเจาะชิ้นเนื้อมาส่งตรวจ

3.1.1 การเจาะดูดเซลล์ด้วยเข็มขนาดเล็ก (fine needle aspiration; FNA)

เป็นการเจาะดูดเซลล์ด้วยเข็มขนาดเล็ก (fine needle aspiration; FNA) โดยใช้เข็มขนาดเล็ก (ขนาด 22-24 gauge) ต่อกับ syringe และทำการเจาะดูดเซลล์ที่ก้อนและนำมาส่งตรวจ ซึ่งครั้งแรกที่มีการทำการเจาะดูดเซลล์นี้เมื่อปี ค.ศ. 1930 การเจาะดูดเซลล์นี้ทำได้ง่าย เจ็บน้อย ราคาประหยัด จากการศึกษาของ Giard RW และคณะ¹⁵ ในผู้ป่วย 31,340 รายที่ได้รับ FNA พบว่ามี sensitivity ในการวินิจฉัยโรคอยู่ที่ร้อยละ 65-98 และมี specificity ในการวินิจฉัยโรคอยู่ที่ร้อยละ 34-100 ข้อเสียของ FNA คือ เซลล์ที่ดูดออกมาได้นั้นบางครั้งอาจไม่พอเพียงเพื่อใช้ในการวินิจฉัย และไม่สามารถแยกมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม (ductal carcinoma in situ; DCIS) กับมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (invasive carcinoma) ได้ นอกจากนั้นก็ยังไม่สามารถแบ่งแยกชนิดของมะเร็งได้

3.1.2 การเจาะชิ้นเนื้อด้วยเข็มตัดชิ้นเนื้อ (core needle biopsy; CNB)

เป็นการเจาะชิ้นเนื้อโดยใช้เข็มตัดชิ้นเนื้อ (core needle biopsy; CNB) มาส่งตรวจ วิธีการนี้เป็นที่นิยมในการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่เต้านม เป็นหัตถการที่ทำได้ง่าย และได้ชิ้นเนื้อที่มีขนาดใหญ่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์แยก DCIS กับ invasive carcinoma ได้ สามารถแยกชนิดของมะเร็ง เพื่อใช้ในการวางแผนการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ ไม่สามารถที่จะผ่าตัดได้ต้องได้รับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant therapy) เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งก่อน จากการศึกษาของ Westenend และคณะ¹⁶ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยมี

ก้อนที่เต้านม 232 ราย ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อด้วยวิธี FNA และ CNB พบว่ามี sensitivity และ specificity ไม่แตกต่างกัน อยู่ที่ร้อยละ 92 และ 88 ตามลำดับ นอกจากนี้ CNB ยังมีราคาถูกลงกว่า และมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า excision โดยมีความแม่นยำ (accuracy) ในการวินิจฉัยอยู่ที่ร้อยละ 90

3.2. การผ่าตัดชิ้นเนื้อมาส่องตรวจ

3.2.1 การผ่าตัดชิ้นเนื้อบางส่วนส่องตรวจ

(incisional biopsy)

การผ่าตัดชิ้นเนื้อบางส่วนส่องตรวจ (incisional biopsy) มักใช้ในกรณีที่ก้อนเนื้อมีขนาดใหญ่ โดยเฉพาะกรณีที่เป็นมะเร็งเต้านมลุกลามมาที่ผิวหนัง เกิดเป็นแผลขนาดใหญ่ ไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนออกทั้งหมดได้ แต่จะตัดชิ้นเนื้อบางส่วนมาส่องตรวจเพื่อวางแผนการรักษาก่อนผ่าตัดต่อไป

3.2.2 การผ่าตัดก้อนเนื้อออกทั้งหมด

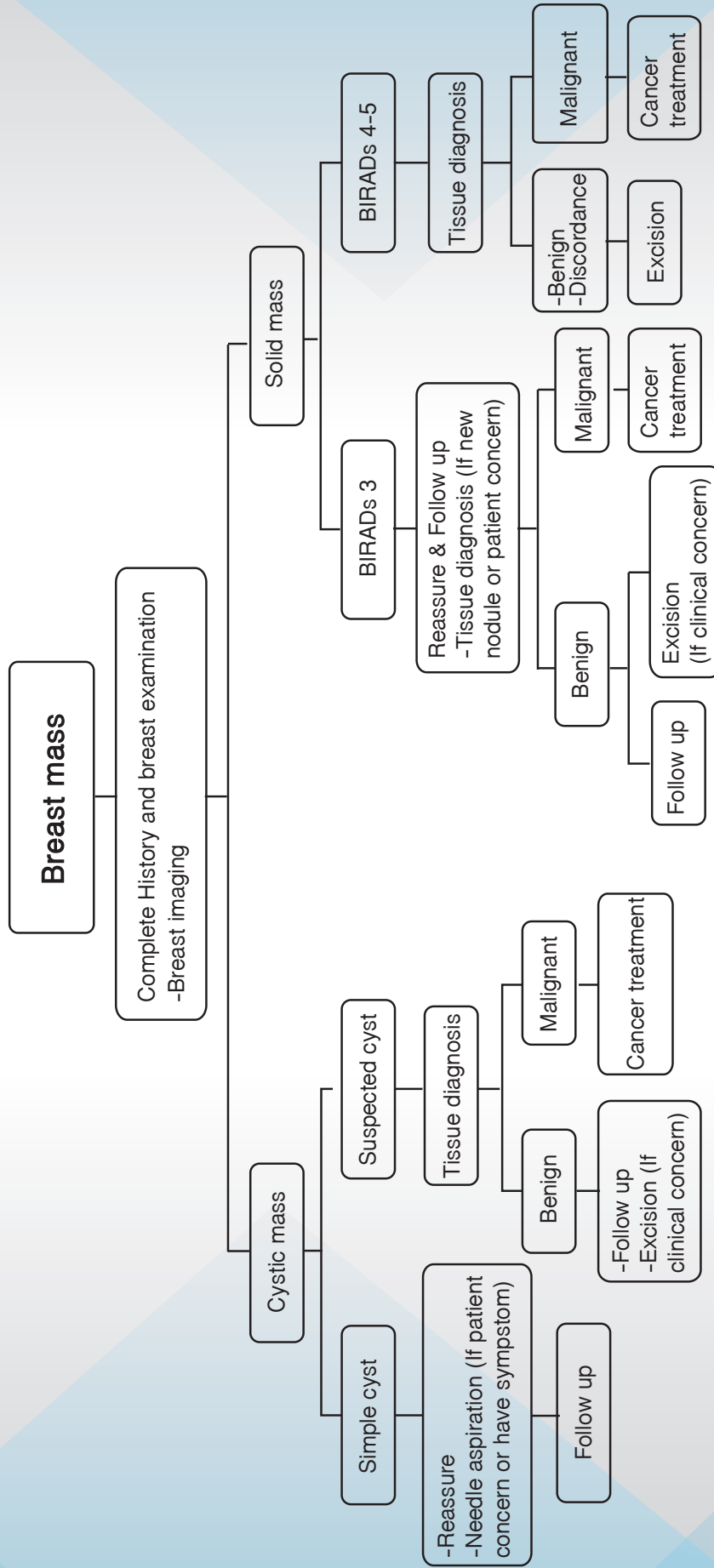
(excisional biopsy)

การผ่าตัดก้อนเนื้อออกทั้งหมด (excisional biopsy) ไม่ได้เป็นหัตถการแรกที่ใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนเต้านม แต่จะใช้ในกรณีที่ก้อนเนื้อดังกล่าวได้รับการวินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อมาส่องตรวจแล้ว การประเมินด้วย triple assessment ไม่ไปในแนวทางเดียวกัน จึงค่อยทำการผ่าตัดก้อนเนื้อออกทั้งหมด เพื่อการวินิจฉัยแยกโรคในขั้นตอนถัดมา

สรุป

แนวทางการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่เต้านมนั้น ประกอบด้วยกัน 3 ส่วนหลัก คือ triple assessment ได้แก่ การซักประวัติ และตรวจร่างกาย การตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา และการตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งการวินิจฉัยก้อนที่เต้านมในผู้ป่วยนั้น ควรคำนึงหลายปัจจัยร่วมกัน เพื่อทำการวางแผนการรักษาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

Guideline management of breast mass



เอกสารอ้างอิง

1. Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, et al. Outcomes of surgical and sonographic assessment of breast masses in women younger than 30. *Am Surg* 2005; 71(9):716-719.
2. Morrow M, Wong s, Venta L. The evaluation of breast masses in women younger than forty years of age. *Surgery* 1998; 124(4):634-640; discussion 630-631.
3. Baker LH. Breast cancer detection demonstration project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin* 1982; 32(4):194-225.
4. Hann LE, Liberman L, Dershaw DD, et al. Mammography immediately after stereotaxic breast biopsy: is it necessary? *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(1):59-62
5. Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P. The value of routine cytologic examination of breast cyst fluids. *Acta Cytol* 1987; 31(3):301-304.
6. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Benign breast lesion: ultrasound detection and diagnosis. *Radiology* 1984; 151(2):467-470
7. Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331(1):10-15.
8. Frantz VK, Pickren JW, Melcher GW, et al. Incidence of chronic cystic disease in so-called normal breasts; a study based on 225 postmortem examinations. *Cancer* 1951; 4(4):762-783
9. van Dam PA, Van Goethem ML, Kersschot E, et al. Palpable solid breast masses: retrospective single and multimodality evaluation of 201 lesions. *Radiology* 1988; 166(2):435-439.
10. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, et al. Sydney breast imaging accuracy study: comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(4):935-940.
11. Bode MK, Rissanen T, Apaja-Sarkkinen M. Ultrasonography and core needle biopsy in the differential diagnosis of fibroadenoma and tumor phyllodes. *Acta Radiol* 2007; 48(7):708-713.
12. Steinberg JL, Trudeau ME, Ryder DE, et al. Combined fine needle aspiration, physical examination and mammography in the diagnosis of palpable breast mass: their relation to outcome for women with primary breast cancer. *Can J Surg* 1996; 39(4):302-311.
13. Vetto J, Pommier R, Schmidt W, et al. Use of the triple test for palpable breast lesions yields high diagnostic accuracy and cost savings. *Am J Surg* 1995; 169(5):519-522.
14. Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long term follow up. *Radiology* 2003; 229(1):233-238.
15. Giard RW, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. *Cancer* 1992; 69(8):2104-2110.
16. Westenend PJ, Sever AR, Beekman-De Volder HJ, et al. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions. *Cancer* 2001; 93(2):146-150.

แนวทางการรักษาภาวะสารคัดหลั่งออกทางหัวนม Management of nipple discharge

ชญานุต์ม รัตตดิลา

บทนำ

ภาวะสารคัดหลั่งออกทางหัวนม (nipple discharge) เป็นภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้ประมาณร้อยละ 5 และเป็นภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความวิตกกังวล อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มี nipple discharge ร้อยละ 95 มีสาเหตุจากภาวะที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign) ในเวชปฏิบัติ nipple discharge ที่บ่งบอกถึงรอยโรคที่มีผิดปกติ ในทางพยาธิวิทยา (pathological nipple discharge) มีลักษณะดังนี้ คือ

- 1) spontaneous คือ มี nipple discharge ออกมาจากหัวนมเอง โดยไม่มีการกระตุ้น
- 2) single duct คือ มี nipple discharge ออกมาจากท่อน้ำนมท่อเดียว
- 3) unilateral คือ มี nipple discharge ออกมาจากเต้านมข้างเดียว
- 4) persistent คือ มี nipple discharge ออกมาตลอดต่อเนื่องกันมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ การตรวจวินิจฉัยควรเลือกวิธีที่เหมาะสมกับผู้ป่วยและพยาธิสภาพของโรคของผู้ป่วย

แนวทางในการวินิจฉัยของผู้ป่วยที่มีภาวะสารคัดหลั่งออกทางหัวนม

การตรวจวินิจฉัยของผู้ป่วยที่มี nipple discharge นั้นมีหลากหลายวิธี ซึ่งควรเลือกวิธีที่เหมาะสมกับผู้ป่วยและพยาธิสภาพของโรคของผู้ป่วย โดยวิธีในการวินิจฉัยภาวะ nipple discharge มีดังต่อไปนี้

1. การซักประวัติและตรวจร่างกาย

การซักประวัติและตรวจร่างกายมีความสำคัญในการวินิจฉัยภาวะ nipple discharge จากการศึกษา

ของ Morrogh M และคณะ¹ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย 416 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มี nipple discharge เป็นเลือดและออกเองนั้น มักมีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งได้ ด้วยเหตุนี้เมื่อผู้ป่วยมาด้วย nipple discharge แพทย์ควรต้องซักประวัติและตรวจร่างกาย เพื่อทราบถึงประวัติและลักษณะของ nipple discharge ว่าเป็นอย่างไร เช่น nipple discharge ออกมาจากหัวนมเอง (spontaneous) หรือต้องบีบกระตุ้นถึงออก, nipple discharge ออกมาจากท่อน้ำนมท่อเดียว (single duct) หรือออกมาจากหลายท่อ (multiple), สีของ nipple discharge เป็นสีอะไร เช่น สีใส (clear) สีแดงจาง (serosanguinous) สีแดงเลือด (bloody) สีเขียว (green) สีน้ำนม (milky) เป็นต้น หลังจากนั้นแพทย์ต้องทำการตรวจร่างกายอย่างละเอียด โดยต้องตรวจว่าผู้ป่วยมีก้อนที่เต้านมร่วมด้วยหรือไม่ และทำการกดรอบลานหัวนม (areola) เพื่อดูว่า nipple discharge ออกมาจากท่อน้ำนมบริเวณใด รวมไปถึงดูลักษณะ สีและตำแหน่งของท่อน้ำนมที่มี nipple discharge ออกมา เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษาและผ่าตัดต่อไป ซึ่งในกรณี bloody nipple discharge นั้น มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยอาจจะมีเกี่ยวข้องกับมะเร็งร่วมด้วย² (รูปที่ 1) แต่หาก nipple discharge ไม่ได้เป็นเลือด ก็ไม่สามารถที่จะสรุปได้ว่าไม่มีความเกี่ยวข้องกับมะเร็ง อายุของผู้ป่วยก็มีส่วนสำคัญเช่นกัน โดยมีการศึกษาพบว่า nipple discharge ในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 40 ปี จะมีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งอยู่ร้อยละ 3 ในผู้ป่วยที่อายุ 40-60 ปี พบได้ร้อยละ 10 และในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งมากถึงร้อยละ 32



รูปที่ 1 แสดงลักษณะ bloody nipple discharge

2. การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

2.1. การเอกซเรย์เต้านม (mammography)

การเอกซเรย์เต้านม (mammography) เป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม เพราะมีความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยที่สูง แต่ในผู้ป่วยที่มี nipple discharge นั้น mammography ไม่สามารถบอกได้ว่ารอยโรคที่พบเป็นสาเหตุของการที่มี nipple discharge หรือไม่ และการที่ไม่พบความผิดปกติจาก mammography ในผู้ป่วยที่มี nipple discharge นั้น ก็ไม่สามารถที่จะสรุปได้ว่าผู้ป่วยไม่เป็นมะเร็ง จากการศึกษาของ Simmons R และคณะ³ พบว่าในผู้ป่วยที่มี nipple discharge นั้น mammography มี sensitivity ในการวินิจฉัยมะเร็งร้อยละ 57 แต่มีค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ร้อยละ 16.7 และมีค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) ร้อยละ 91.4

2.2. การอัลตราซาวด์เต้านม (breast ultrasonography)

การอัลตราซาวด์เต้านม (breast ultrasonography) เป็นวิธีการที่ใช้ในการวินิจฉัยรอยโรคในท่อน้ำนมได้ดี ถึงแม้ว่าการทำ breast ultraso-

nography ในผู้ป่วยที่มี nipple discharge ที่เกิดจากมะเร็งนั้น มี sensitivity ในการวินิจฉัยโรคที่ต่ำ แต่สามารถช่วยบอกตำแหน่งของรอยโรคหรือความผิดปกติในท่อน้ำนมได้ดีกว่า mammography โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเนื้องอกในท่อน้ำนม (intraductal papilloma)⁴

ผู้ป่วยที่มี nipple discharge ร่วมกับมี intraductal papilloma ที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อแล้ว แนะนำให้ผ่าตัดทุกรายที่พบว่าเป็น intraductal papilloma แต่ยังเป็นประเด็นที่ถกเถียงกันว่าจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดก่อนเนื้องอกดังกล่าวนี้ออกหรือไม่หากไม่มีอาการ ซึ่งเดิมแนะนำให้ผ่าตัดทุกรายที่พบว่าเป็น intraductal papilloma แต่ในปัจจุบันนี้ หากลักษณะของก้อนเนื้องอกจากภาพเอกซเรย์เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (concordance) ก็สามารถที่จะใช้วิธีการติดตามอาการของผู้ป่วยด้วยการทำเอกซเรย์เต้านมได้ โดยที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด แต่หากลักษณะของก้อนเนื้องอกจากภาพเอกซเรย์ดังกล่าวนี้ไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (discordance) ก็แนะนำให้ต้อง

ผ่าตัดก้อนดังกล่าวนี้ออก มาเพื่อทำการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติม⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีการใช้เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยรอยโรคของท่อน้ำนม แต่การทำ MRI ไม่ใช่เครื่องมือมาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัย โดยมีการศึกษาของ Morrogh M และคณะ⁶ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มี nipple discharge 52 ได้รับการตรวจด้วยการทำ MRI ก็พบว่า positive predictive value ร้อยละ 56 และมี negative predictive value ถึงร้อยละ 87

2.3. การนำสารคัดหลั่งมาส่งตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology)

การนำสารคัดหลั่งมาส่งตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) นั้นไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากเซลล์ที่ได้มาเพื่อส่งตรวจนั้นค่อนข้างน้อย มีการศึกษาของ Kooistra BW และคณะ⁷ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 618 ราย โดยได้นำ nipple discharge ของผู้ป่วยมาส่งตรวจทางเซลล์วิทยา พบว่ามีปริมาณเซลล์ที่ใช้ตรวจน้อย ทำให้ sensitivity ในการวินิจฉัยมีเพียงร้อยละ 16.7 และมี specificity ร้อยละ 66.1 แต่ในกรณีที่มี bloody nipple discharge จะมี sensitivity ในการวินิจฉัยร้อยละ 60.6 และมี specificity ร้อยละ 53.6

2.4. การดูดล้างสารคัดหลั่งจากท่อน้ำนมมาส่งตรวจ (ductal lavage)

การดูดล้างสารคัดหลั่งจากท่อน้ำนมมาส่งตรวจ (ductal lavage) เป็นการใส่อุปกรณ์เข้าไปในท่อน้ำนม แล้วทำการล้างท่อน้ำนมด้วยน้ำแล้วเก็บน้ำที่ล้างนั้นมาส่งตรวจ cytology ซึ่งวิธีการดังกล่าวนี้ช่วยเพิ่มโอกาสในการวินิจฉัยโรคได้เพิ่มขึ้น 100 เท่าเมื่อเทียบกับ การนำสารคัดหลั่งมาตรวจทางเซลล์วิทยาโดยตรง โดยวิธีการดังกล่าวนี้จะได้เซลล์มาส่งตรวจประมาณ

5000 เซลล์ และมี sensitivity ร้อยละ 64 และมี positive predictive value ร้อยละ 100 แต่มีบางการศึกษาพบว่าวิธีการดังกล่าวนี้มี sensitivity เพียงร้อยละ 50 แต่มี specificity ที่สูง

2.5. การส่องกล้องตรวจท่อน้ำนม (ductoscopy)

การส่องกล้องตรวจท่อน้ำนม (ductoscopy) เป็นการนำกล้องขนาดเล็กส่องผ่านรูเปิดของท่อน้ำนมบริเวณหัวนม เพื่อเข้าไปดูรอยโรคในท่อน้ำนม ซึ่งเมื่อทำการตรวจรวมกับการทำ ductal lavage ก็สามารรถที่จะนำเซลล์ท่อน้ำนมมาส่งตรวจได้ จากการศึกษาของ Shen KW และคณะ⁸ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 415 รายที่มี nipple discharge ทำ ductoscopy พบว่าตรวจพบพยาธิสภาพในท่อน้ำนม 166 ราย (ร้อยละ 40) โดยเป็นมะเร็งในท่อน้ำนม (ductal carcinoma in situ; DCIS) 11 ราย ซึ่งมี sensitivity ร้อยละ 73 และมี specificity ร้อยละ 99 นอกจากนี้ยังมีอีกหลายการศึกษาที่ใช้ ductoscopy เพื่อตรวจผู้ป่วยที่มี nipple discharge^{9,10} แล้วพบพยาธิสภาพในท่อน้ำนมว่าเป็นมะเร็ง โดยที่มี sensitivity ร้อยละ 81-100¹⁰

2.6. การฉีดสีและเอกซเรย์ท่อน้ำนม (ductography)

การฉีดสีและเอกซเรย์ท่อน้ำนม (ductography) เป็นการฉีดสารทึบรังสีเข้าไปทางท่อน้ำนม แล้วทำการเอกซเรย์เพื่อดูพยาธิสภาพหรือรอยโรคในท่อน้ำนม จากการศึกษาของ Van Zee KJ และคณะ¹¹ พบว่า ductography สามารถวินิจฉัยโรคในท่อน้ำนมได้ โดยมี sensitivity ในการวินิจฉัยมะเร็งอยู่ถึงร้อยละ 60 แต่จากการศึกษาของ Morrogh M และคณะ⁶ พบว่า ductography ไม่สามารรถที่จะเป็นตัวทำนายโรคได้อย่างแม่นยำ และไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งได้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม ductography นี้มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่อายุน้อยและ

มีรอยโรคในท่อน้ำนมหลายตำแหน่ง โดยจะช่วยระบุตำแหน่งรอยโรคได้และทำให้ศัลยแพทย์สามารถระบุตำแหน่งที่ต้องผ่าตัดได้แม่นยำขึ้น เพื่อไม่ทำให้มีผลกระทบต่อท่อน้ำนมที่อื่นในระหว่างผ่าตัด และผู้ป่วยยังคงสามารถให้นมบุตรต่อได้ในอนาคต

แนวทางในการวินิจฉัยโรคและการรักษาของผู้ป่วยที่มีภาวะสารคัดหลั่งออกทางหัวนม

เมื่อเราทำการซักประวัติตรวจร่างกายโดยละเอียดของผู้ป่วยที่มี nipple discharge แล้วนั้น ก็จะต้องทำการวินิจฉัยเพิ่มเติมทางรังสีวิทยาด้วยการทำ mammography และ breast ultrasonography เพื่อตรวจหาก้อนเนื้อ หรือมีความผิดปกติของท่อน้ำนม ซึ่งหากพบว่ามีก้อนเนื้อหรือมีความผิดปกติของท่อน้ำนม แนะนำให้ทำการเจาะชิ้นเนื้อส่งตรวจเพื่อทำการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา เพื่อนำไปสู่การรักษาต่อไป แต่หากว่าผู้ป่วยตรวจร่างกายไม่พบก้อนเนื้อหรือตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมทางรังสีวิทยาแล้ว ก็ไม่พบความผิดปกติใด ก็แนะนำให้ทำการผ่าตัดท่อน้ำนมที่เป็นรอยโรคออกมาเพื่อตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม โดยส่วนใหญ่จะแนะนำให้ทำการผ่าตัดในกรณีที่มีผู้ป่วยมี pathological nipple discharge คือ single, spontaneous, bloody, persistent nipple discharge หรือพบร่วมกับมีก้อนที่เต้านม โดยมีวิธีการผ่าตัดอยู่ 2 วิธี คือ การผ่าตัดท่อน้ำนมออกทั้งหมด (total duct excision) และการผ่าตัดบางส่วนของท่อน้ำนม (microdochectomy)¹²

วิธีการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีภาวะสารคัดหลั่งออกทางหัวนม

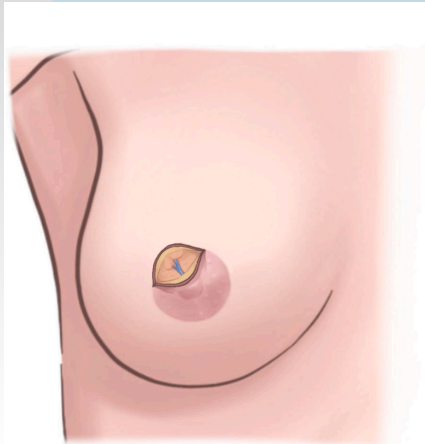
การผ่าตัดในผู้ป่วยที่มี nipple discharge นั้น แบ่งออกเป็น 2 วิธี คือ การผ่าตัดท่อน้ำนมออกทั้งหมด และการผ่าตัดท่อน้ำนมออกทั้งหมด ซึ่งขั้นตอนการผ่าตัดในแต่ละวิธีมีดังนี้

1. การผ่าตัดท่อน้ำนมออกทั้งหมด (microdochectomy)

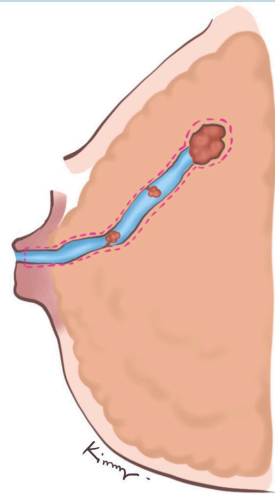
การผ่าตัดท่อน้ำนมออกทั้งหมด (microdochectomy) เป็นวิธีการผ่าตัดเพื่อการวินิจฉัยและการรักษาในผู้ป่วยที่มี pathological nipple discharge โดยมีขั้นตอนการผ่าตัด คือ ทำการหาตำแหน่งที่มี nipple discharge ออกมา หลังจากนั้นทำการลงแผลขอบที่ลานหัวนม (circumareolar) โดยจุดกึ่งกลางของแผล คือตำแหน่งที่สัมพันธ์กับบริเวณที่กดแล้วมี nipple discharge ออกมา (รูปที่ 2.1) หลังจากนั้นทำการเลาะเนื้อเยื่อเพื่อหาท่อน้ำนมที่มีสี หรือมีพยาธิสภาพอยู่ เมื่อพบท่อน้ำมนั้นแล้วให้ทำการเลาะแยกท่อน้ำนมดังกล่าวออกจากเนื้อเยื่อโดยรอบ (รูปที่ 2.2) และทำการตัดและผูกแยกท่อน้ำนมดังกล่าวออกจากรูเปิดที่หัวนม จากนั้นทำการเลาะท่อน้ำนมและเนื้อเต้านมส่วนที่มีพยาธิสภาพนั้นออกทั้งหมด โดยส่วนใหญ่ประมาณ 5 เซนติเมตร^{7,13} เมื่อทำการผ่าตัดเสร็จให้ลองบีบที่หัวนมดูว่ายังมีสารคัดหลั่งท่อน้ำนมออกมาอยู่หรือไม่ หลังจากนั้นทำการเย็บปิดแผลด้วยไหมละลาย

นอกจากนี้หากมี intraductal papilloma โดยพบจากการ breast ultrasonography ก่อนผ่าตัด แนะนำให้ทำการผ่าตัดด้วยวิธีการใช้การอัลตราซาวด์ในห้องผ่าตัดร่วมด้วย (excision with intraoperative breast ultrasonography) หรือใช้เข็มนำร่วมด้วยได้ (needle localized excision)

ส่วนการทำ ductoscopy ในระหว่างผ่าตัด อาจจะแนะนำให้ทำเมื่อมีพยาธิสภาพในท่อน้ำนมหลายท่อหรือพยาธิสภาพอยู่ไกลจากหัวนม โดยจะทำ ductoscopy เพื่อหาตำแหน่งรอยโรคในท่อน้ำนม หลังจากนั้นทำการส่องไฟจากท่อน้ำนมมาที่ผิวหนังเพื่อบ่งบอกตำแหน่งของท่อน้ำนมที่มีพยาธิสภาพ



รูปที่ 2.1



รูปที่ 2.2

รูปที่ 2 แสดงการผ่าตัดแบบ microdochectomy

รูปที่ 2.1 แสดงตำแหน่งลงแผลที่ขอบของลานหัวนม, รูปที่ 2.2 แสดงท่อน้ำนมที่มีพยาธิสภาพที่ต้องการผ่าตัด

และทำการผ่าตัดท่อน้ำนมในตำแหน่งดังกล่าว

2. การผ่าตัดท่อน้ำนมออกทั้งหมด (total duct excision)

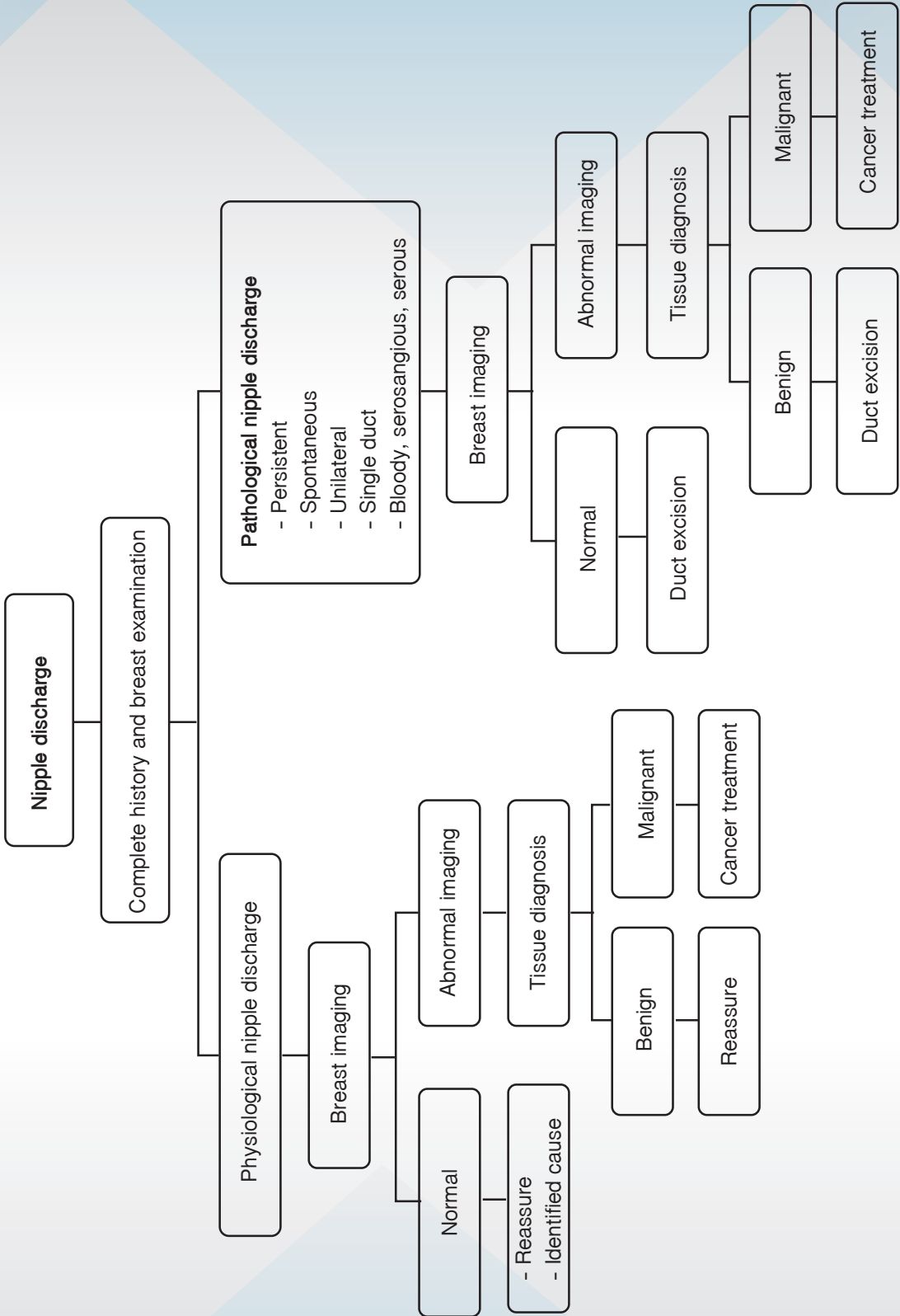
การผ่าตัดท่อน้ำนมออกทั้งหมด (total duct excision) เป็นการผ่าตัดเพื่อการวินิจฉัยและการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะสารคัดหลั่งออกทางหัวนมหลายท่อ (multiple duct) ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มี nipple discharge ออกมาจากท่อน้ำนมท่อเดียว อาจเลือกทำผ่าตัด total duct excision ในกรณีที่ผู้ป่วยอายุมากและไม่มีแผนจะให้นมบุตรในอนาคต^{12,14} โดยวิธีการผ่าตัดท่อน้ำนมออกทั้งหมดนั้นทำโดยการลงแผลที่บริเวณขอบลานหัวนม (circumareolar) โดยจุดกึ่งกลางของแผล คือ ตำแหน่งที่มีท่อน้ำนมที่มี nipple discharge ออกมามากที่สุด หลังจากนั้นทำการหาท่อน้ำนมทั้งหมดแล้วก็ทำการตัดและผูกแยกท่อน้ำนมทั้งหมดออกจากหัวนม โดยแนะนำให้ตัดชิดกับรูเปิดที่หัวนม หลังจากนั้นทำการเลาะท่อน้ำนมและเนื้อเต้านมส่วนที่มีพยาธิสภาพนั้นออก เมื่อทำการผ่าตัดเสร็จให้ลองบีบที่หัวนมดูว่ายังมีสารคัดหลั่ง

ท่อน้ำนมออกมาอยู่หรือไม่ หลังจากนั้นทำการเย็บปิดแผลด้วยไหมละลาย การผ่าตัด total duct excision อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการชาที่หัวนมหลังการผ่าตัดได้ถึงร้อยละ 40

สรุป

ภาวะสารคัดหลั่งออกทางหัวนมเป็นภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความวิตกกังวล ซึ่งภาวะ nipple discharge ที่มีความสำคัญ คือ pathological nipple discharge จะมีลักษณะดังต่อไปนี้ spontaneous, single duct, unilateral และ persistent ซึ่งการตรวจวินิจฉัยของผู้ป่วยที่มี nipple discharge นั้นมีหลากหลายวิธี ควรเลือกวิธีให้เหมาะสมกับผู้ป่วยและพยาธิสภาพของโรค ตั้งแต่การซักประวัติ การตรวจร่างกาย การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา และการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา แต่หากตรวจร่างกายไม่พบก้อน และตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมทางรังสีวิทยาแล้ว ก็ไม่พบความผิดปกติใด ก็แนะนำให้ทำการผ่าตัดท่อน้ำนมที่เป็นรอยโรคออกมาเพื่อตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

Guideline management of nipple discharge



เอกสารอ้างอิง

1. Morrogh M, Park A, Elkin EB, et al. Lessons learned from 416 cases of nipple discharge of the breast. *Am J Surg* 2010; 200(1):73-80.
2. Chen L, Zhou WB, Zhao Y, et al. Bloody nipple discharge is a predictor of breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132:9-14.
3. Simmons R, Adamovich T, Brennan M, et al. Nonsurgical evaluation of pathological nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:113
4. Rissanen T, Reinikainen H, Apaja-Sarkkinen M. Breast sonography in localizing the cause of nipple discharge: comparison with galactography in 52 patients. *J Ultrasound Med* 2007; 26(8):1031-1039.
5. Bennett LE, Ghate SV, Bentley R, et al. Is surgical excision of core biopsy proven benign papillomas of the breast necessary? *Acad Radiol* 2010; 17(5):553-557.
6. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(12):3369-3377.
7. Kooistra BW, Wauters C, van de Ven S, et al. The diagnostic value of nipple discharge cytology in 618 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(6):573-577.
8. Shen KW, Wu J, Lu JS, et al. Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge. *Surg Endosc* 2001; 15:1340.
9. Dietz JR, Crowe JP, Grundfest S, et al. Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge. *Surgery* 2002; 132:582.
10. Matsunaga T, Ohta D, Misaka T, et al. Mammary ductoscopy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. *Breast Cancer* 2001; 8:213-221.
11. Van Zee KJ, Ortega Perez G, Minnard E, et al. Preoperative galactography increases the diagnostic yield of major duct excision for nipple discharge. *Cancer* 1998; 82:1874.
12. Sharma R, Dietz J, Wright H, et al. Comparative analysis of minimally invasive microdochectomy versus major duct excision in patients with pathological nipple discharge. *Surgery* 2005; 138:591-596.
13. Oyama T, Koerner FC. Non invasive papillary proliferations. *Semin Diag Pathol* 2004; 21:32-41.
14. Foulkes RE, Heard G, Boyce T, et al. Duct excision is still necessary to rule out breast cancer in patients presenting with spontaneous bloodstained nipple discharge. *Int J Breast Cancer* 2011; 18(2):157.

แนวทางการรักษาอาการเจ็บเต้านม Mastalgia guideline

สุรภิจ ปรชัย

Mastalgia (อาการเจ็บเต้านม) เป็นอาการที่พบได้บ่อย พบได้ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยอาการที่เต้านม ส่วนใหญ่มักหายได้เอง มีประมาณร้อยละ 15 เท่านั้นที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา¹ ความสำคัญของ อาการเจ็บเต้านม คือจะต้องแยกสาเหตุจากโรคมะเร็งเต้านมให้ได้ แม้ว่าอาการเจ็บเต้านมจะพบได้น้อยมากในโรคมะเร็งเต้านมก็ตาม

อาการเจ็บเต้านมสามารถแยกได้เป็น 3 ประเภท² ได้แก่

1.Cyclical mastalgia พบได้ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บเต้านม ซึ่งสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนตามรอบเดือนเนื่องจากมีการกระตุ้นของ estrogen ทำให้เกิด ovulation และ proliferation ของ normal glandular breast tissue ซึ่งทำให้มีอาการเจ็บเต้านม โดยส่วนใหญ่มักมีอาการก่อนมีประจำเดือน 1 สัปดาห์ มักพบในคนอายุ 30-40 ปี โดยจะเป็นทั้ง 2 ข้าง และทั่วทั้งเต้านม

2.Noncyclical mastalgia พบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บเต้านม ซึ่งไม่สัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนตามรอบเดือน มักพบในคนอายุ 40-50 ปี โดยจะมีอาการเจ็บ ข้างเดียวหรือ 2 ข้าง, เจ็บทั้งเต้านม หรือ บางส่วนก็ได้ โดยอาจมีสาเหตุจาก large pendulous breasts, diet, lifestyle, hormone replacement therapy, breast cysts, ductal ectasia, mastitis, inflammatory breast cancer, hidradenitis suppurativa เป็นต้น

diet หรือ lifestyle ที่อาจเป็นสาเหตุของอาการเจ็บเต้านม ได้แก่ การรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง สูบบุหรี่หรือดื่มกาแฟ อย่างไรก็ตามยังไม่

RCT ที่ระบุชัดเจนว่าปัจจัยเหล่านี้เป็นสาเหตุของอาการเจ็บเต้านม โดยทั้ง cyclical mastalgia และ noncyclical mastalgia จะรวมเรียกว่า true mastalgia

3.Extramammary pain เป็นอาการเจ็บเต้านมที่มีสาเหตุอื่นนอกเต้านม เนื่องจากตามกายวิภาคเต้านมจะถูกเลี้ยงด้วย anterolateral and antero-medial branches of the intercostal nerves (T3 to T5) ดังนั้นถ้ามีการ irritation ของ nerves เหล่านี้ก็จะทำให้มีอาการเจ็บเต้านมได้³ โดยสาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ chest wall pain, spinal and paraspinal disorders, trauma, postthoracotomy syndrome เป็นต้น

การวินิจฉัยอาการเจ็บเต้านม

อาศัยการซักประวัติ ซึ่งประกอบด้วย ตำแหน่งที่เจ็บ ราวไปที่ใดหรือไม่ เป็นกี่ข้าง ลักษณะอาการปวด อะไรทำให้หายปวด สัมพันธ์กับประจำเดือนหรือไม่ กินยาคุมกำเนิดหรือฮอร์โมนทดแทนหรือไม่ ประวัติอุบัติเหตุ เป็นต้น

การตรวจร่างกายเบื้องต้นจะเน้นไปที่เต้านม เพื่อประเมินว่ามีสิ่งผิดปกติอื่นร่วมด้วยหรือไม่ซึ่งต้องดูแลไปตามสิ่งผิดปกตินั้น เช่น ก้อนที่เต้านม, nipple discharge, inflammation เป็นต้น แต่ถ้าไม่มีสิ่งผิดปกติอื่นร่วมด้วย ให้พิจารณาทำ breast imaging ตาม The American College of Radiology guidelines⁴

ในกรณีที่เป็น cyclical mastalgia หรือ bilateral nonfocal mastalgia ไม่จำเป็นต้องทำ imaging เนื่องจากประโยชน์ที่ได้ค่อนข้างต่ำ

ในกรณีที่เป็น noncyclical, unilateral, or

focal mastalgia ให้พิจารณาทำ breast imaging เพื่อหาสาเหตุ และ exclude breast cancer โดย

- ถ้าอายุ <30 ปี แนะนำให้ทำ both ultrasound
- ถ้าอายุ 30-39 ปี แนะนำให้ทำ ultrasound, and unilateral or bilateral mammography
- ถ้าอายุ >39 ปี แนะนำให้ทำ both mammography and ultrasound

ปัจจุบันไม่มีหลักฐานทางวิชาการว่าการทำ MRI breast จะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การรักษา⁵

ในกรณีที่มีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และ imaging ไม่มีความผิดปกติหรือไม่มีสิ่งใดที่อธิบายอาการเจ็บเต้านมได้ การรักษาจะเริ่มต้นด้วย conservative treatment ได้แก่ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการกินเช่น ลดการกินอาหารที่มีไขมันสูง สูบบุหรี่ กาแฟ การใส่ support bra และการให้ยาแก้ปวดซึ่งเบื้องต้นจะเป็น กลุ่ม acetaminophen หรือ NSAID โดยจะให้เป็นยากินหรือยาทาเฉพาะที่ก็ได้ ผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธี conservative treatment อาการจะดีขึ้นประมาณร้อยละ 85 เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 3-6 เดือน มีเพียงประมาณ 15% เท่านั้นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธี conservative treatment⁵

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธี conservative treatment แนะนำให้ใช้ยา tamoxifen หรือ danazol โดยมีการศึกษา meta-analysis⁶ พบว่า ทั้ง tamoxifen และ danazol สามารถลดอาการเจ็บเต้านมได้ดีเมื่อเทียบกับ placebo โดยสามารถลดอาการเจ็บเต้านมชนิด cyclical mastalgia ได้ถึงร้อยละ 70 to 90 และชนิด noncyclical mastalgia ได้ถึงร้อยละ 56⁷

Tamoxifen เป็นยาในกลุ่ม selective estrogen receptor modulator (SERM) เริ่มต้นด้วย dose

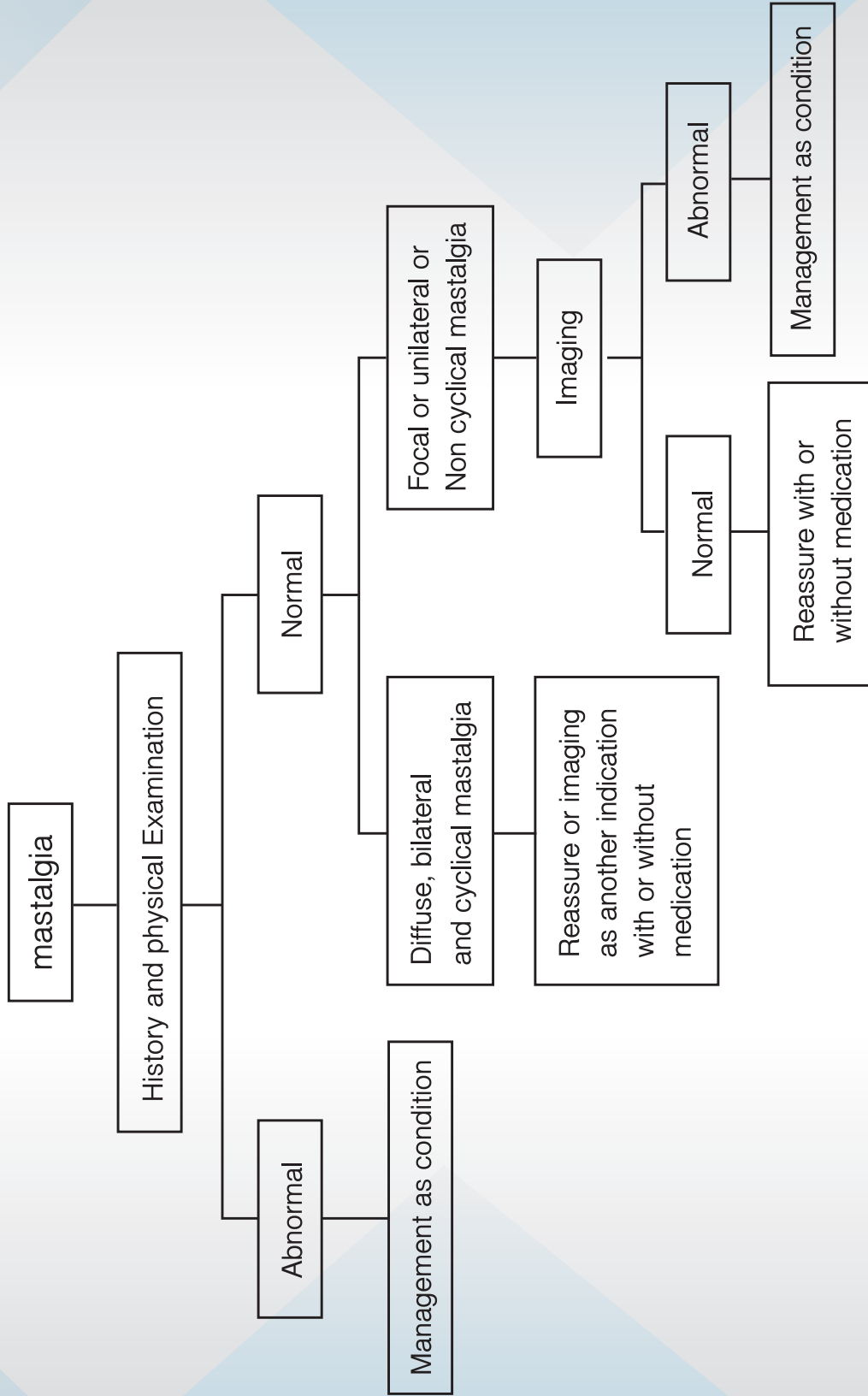
10 mg/day — 20mg/day เป็นระยะเวลา 3 เดือน ผลข้างเคียงจะทำให้มีอาการคล้ายผู้ป่วยหมดประจำเดือน ได้แก่ hot flashes, vaginal dryness, joint pain, และ leg cramps. นอกจากนี้ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อ strokes, uterine cancer, และ cataracts.

Danazol เป็น testosterone derivative dose ที่ใช้คือ 200 mg/day เป็นระยะเวลา 3 เดือน ผลข้างเคียงจะทำให้มีอาการที่เกี่ยวข้องกับ androgen hormone ได้แก่ weight gain (30 percent), menstrual irregularity (50 percent), deepening of the voice (10 percent), และ hot flashes (10 percent)

โดยจะแนะนำให้เลือก tamoxifen ก่อน เพราะมี side effect ที่น้อยกว่า Danazol ไม่แนะนำให้ผ่าตัดในคนไข้กลุ่มนี้เนื่องจากไม่มีข้อมูลหลักฐานทางวิชาการว่าการผ่าตัดจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วย Mastalgia ที่ไม่มี pathology ใน breast แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย mastalgia สรุปไว้ดัง แผนภูมิที่ 1

สรุป

อาการเจ็บเต้านมเป็นอาการที่พบได้บ่อย ผู้ป่วยมักกังวลว่าจะเป็นมะเร็งเต้านม การประเมินภาวจะนี้จะต้องอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และ imaging เพื่อแยกโรคที่มีความผิดปกติออกไปก่อน หลังจากนั้นจึงพิจารณาว่าเป็น True mastalgia การรักษาเบื้องต้นคือ conservative treatment อาจพิจารณาให้ยากกลุ่ม Acetaminophen หรือ NSAID ตามความเหมาะสม ซึ่งมีส่วนน้อยที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งอาจพิจารณาให้ tamoxifen หรือ danazol ส่วนการรักษาด้วยการผ่าตัดไม่แนะนำให้ทำเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าได้ประโยชน์



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย mastalgia

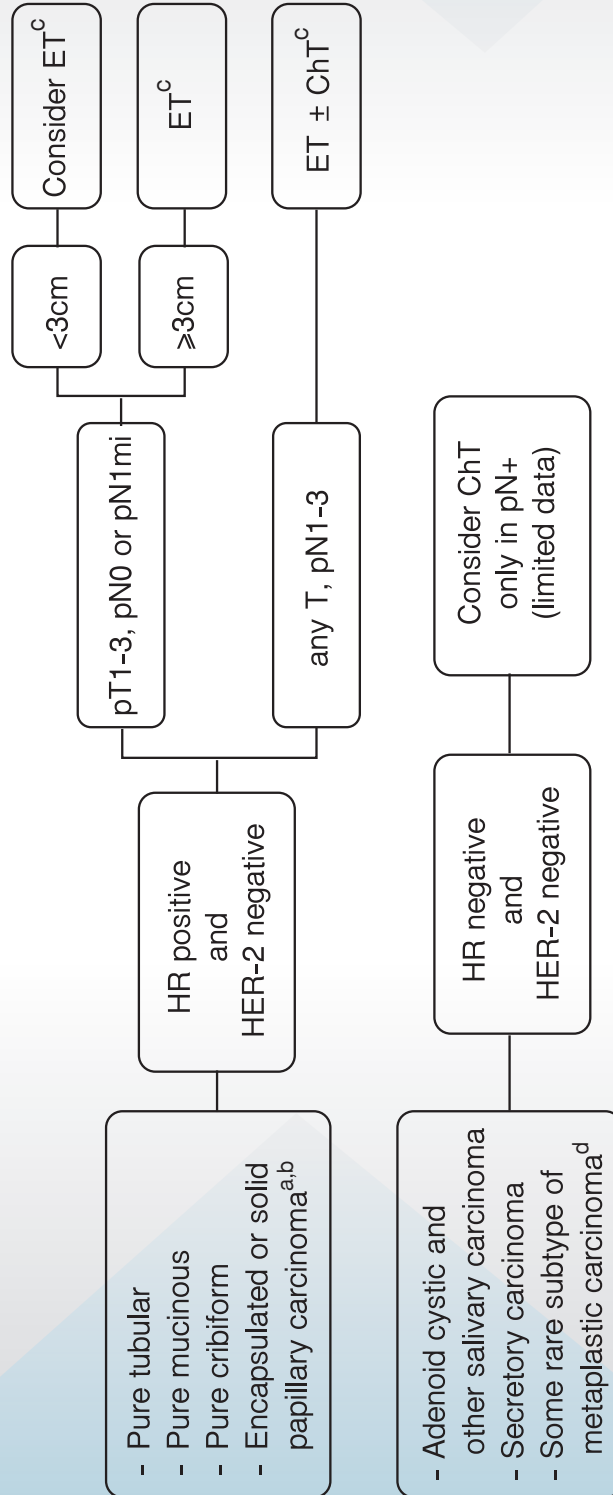
References

1. Ader DN, Shriver CD. Cyclical mastalgia: prevalence and impact in an outpatient breast clinic sample. *Journal of the American College of Surgeons*. 1997;185(5):466-70.
2. Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE. The long-term course of mastalgia. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1998;91(9):462-4.
3. Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f3288.
4. Holbrook AI, Moy L, Akin EA, Baron P, Didwania AD, Heller SL, et al. ACR Appropriateness Criteria(®) Breast Pain. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2018;15(11s):S276-s82.
5. Groen JW, Grosfeld S, Wilschut JA, Bramer WM, Ernst MF, Mullender MM. Cyclic and non-cyclic breast-pain: A systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017;219:74-93.
6. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2007;16(5):503-12.
7. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *The Indian journal of surgery*. 2014;76(3):217-22.

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านม Management guideline of breast cancer

ปัญญา ทวีปวโรดม
จิรัญญ์ ธีราประดิษฐ์

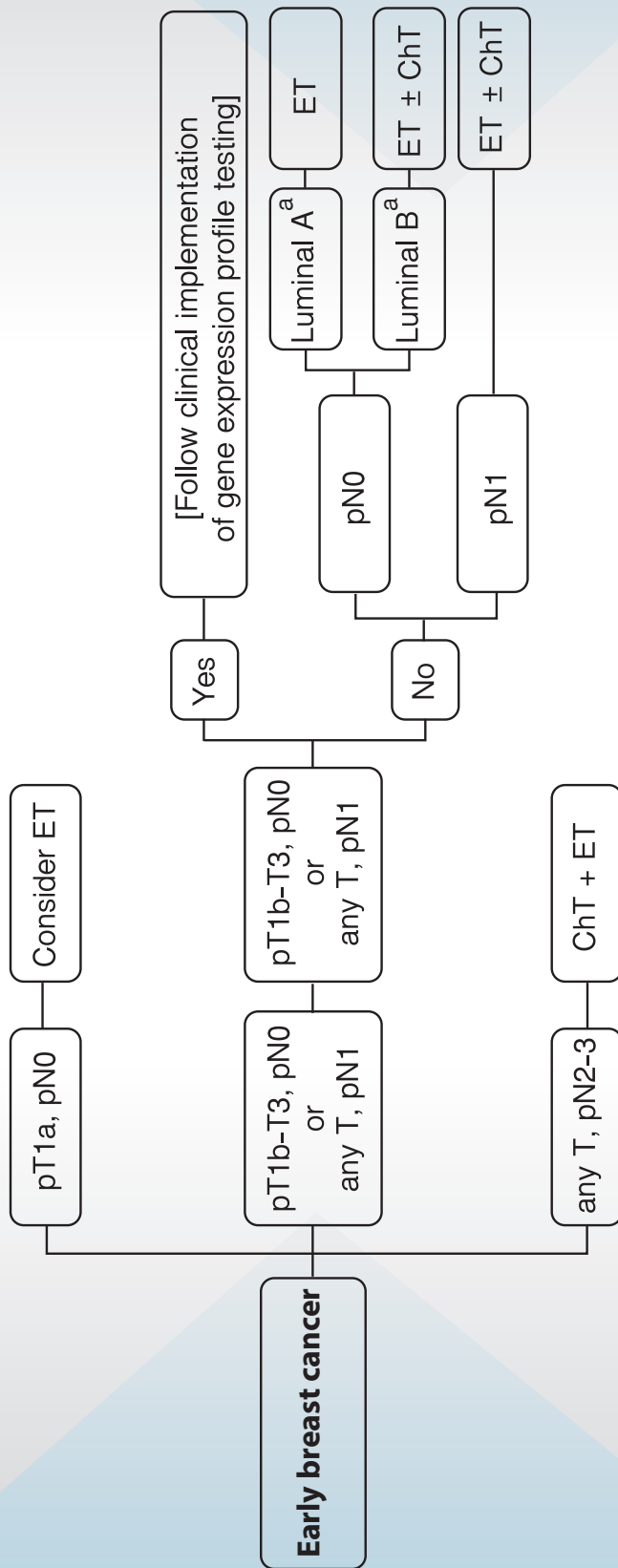
EARLY BREAST CANCER (cT1-3, cN0-1) Systemic treatment in Favorable histologies



Abbr: HR = hormonal receptor; HER-2 = human epidermal growth factor receptor 2; ET = endocrine therapy; ChT = chemotherapy

- a For favorable histology, histologic grading should not be high and HER-2 negative.
- b Pure histology classified by >90% of histologic type from surgical excision specimen not from needle biopsy
- c Most of the evidence in favorable histologies support the use of Tamoxifen. There is not enough evidence to use other endocrine therapy in these group of patients.
- d There are subtypes of metaplastic carcinoma (eg. Low-grade adenosquamous and low-grade fibromatosis-like carcinoma) that are considered to have favorable prognosis without adjuvant systemic therapies.

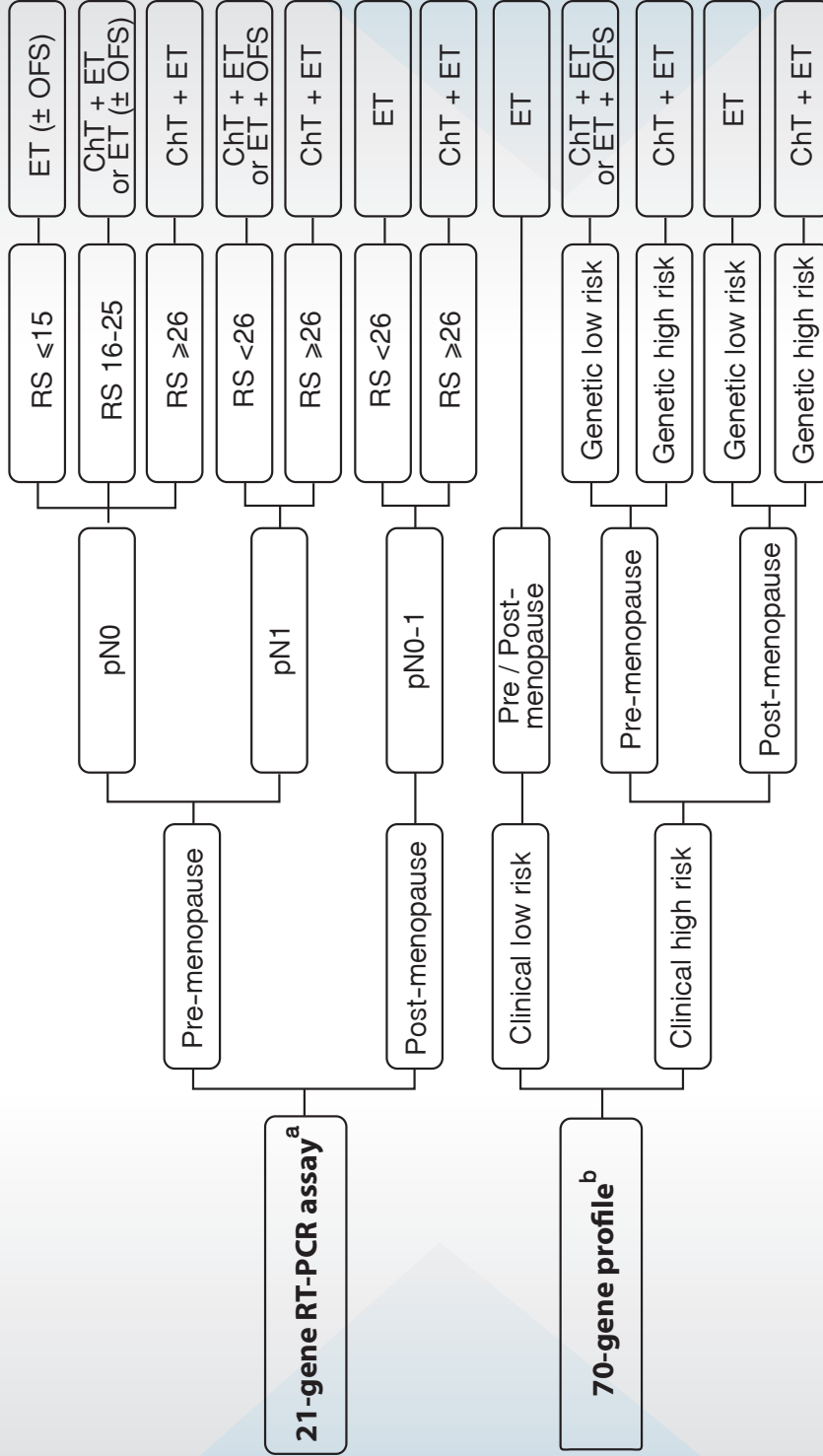
EARLY BREAST CANCER (cT1-3, cN0-1) Systemic treatment in HR positive/HER-2 negative



Abbr: HR = hormonal receptor; HER-2 = human epidermal growth factor receptor 2; ET = endocrine therapy; ChT = chemotherapy; RT-PCR = real time polymerase chain reaction; RS = recurrent score by 21-gene RT-PCR assay; G = tumor histologic grading

A From St Gallen consensus, clinic-pathologic definitions of Luminal A-like subtype were all of ER and PR positive $\geq 20\%$, HER-2 negative, and low Ki-67 (should be $< 20\%$) and Luminal B-like were ER positive ($> 1\%$) and at least one of: PR negative or low (1-19%), HER-2 positive, or high Ki-67.

EARLY BREAST CANCER (cT1-3, cN0-1) Clinical implement of gene expression profile testing

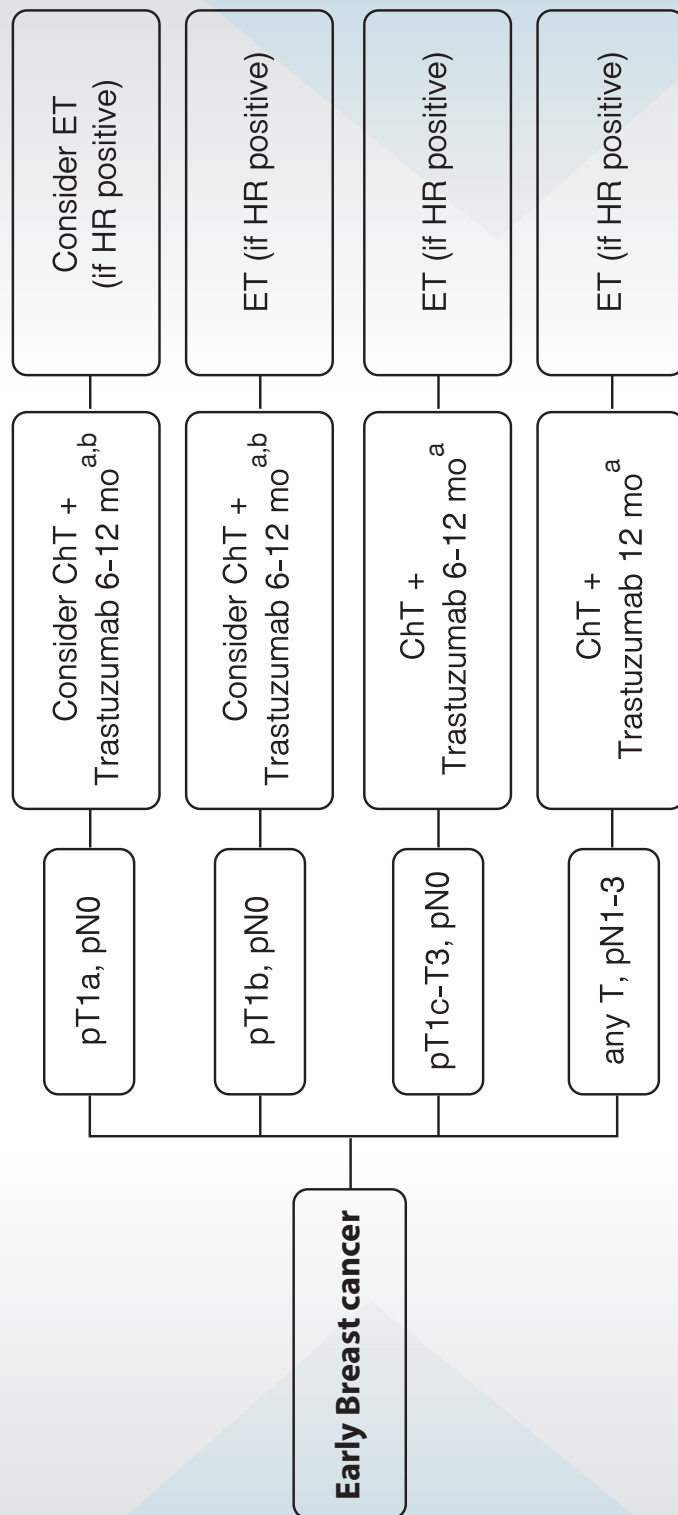


Abbr: HR = = hormonal receptor; HER-2 = human epidermal growth factor receptor 2; ET = endocrine therapy; ChT = chemotherapy; OFS = ovarian function suppression; RT-PCR = real time polymerase chain reaction;

a Regarding to subgroup analysis of RxPonder trial, premenopausal patients with RS 16-25 and 1-3 involved lymph nodes had shown some benefit from adjuvant chemotherapy. But the event number was small, and it was unclear that benefit may be from difference in number of patients receiving ovarian suppression.

b Clinical and genetic risk determined by MINDACT trial. Definition of high clinical risk tumors are pN0: G1, tumor size >3 cm; G2, tumor size > 2 cm; G3, tumor size >1 cm pN1-3: G1, tumor size >2 cm; any tumor size of G2 and G3

EARLY BREAST CANCER (cT1-3, cN0-1) Systemic treatment in HER-2 positive



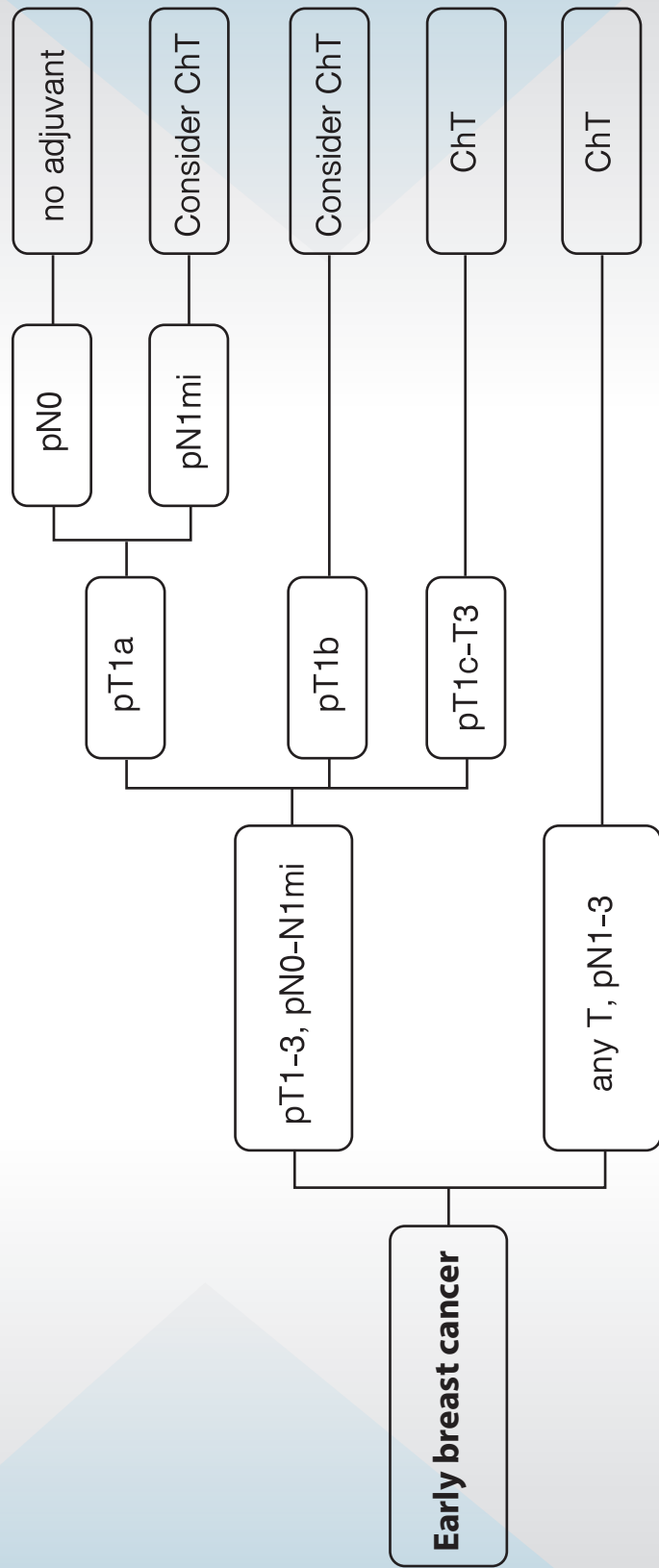
Abbr: HR = hormonal receptor; HER-2 = human epidermal growth factor receptor 2; ET = endocrine therapy; ChT = chemotherapy

a Trials of 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab have shown discordant results. Most of the data support 12 months of trastuzumab. Only one data from PERSEPHONE trial has shown non-inferiority of 6-month to 12-month regimen.

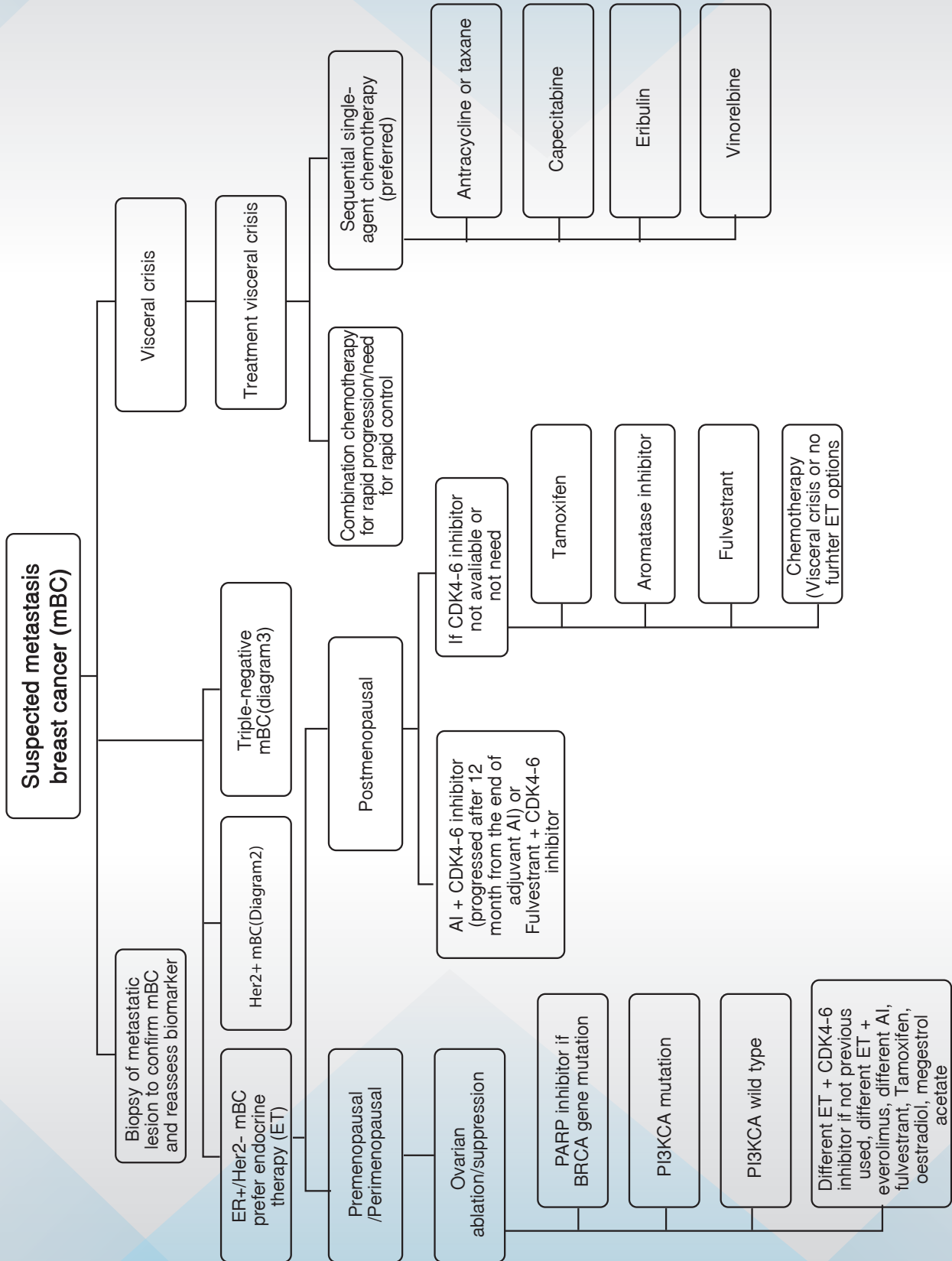
b According to one cohort study, patients with small size tumor, node negative, and HER-2 positive breast cancer receiving adjuvant weekly paclitaxel and trastuzumab for 12 weeks followed by trastuzumab alone for 40 weeks had shown promising result of only 2% risk in early recurrence. Patients with pT1a or pT1b with pN0 may be considered this regimen along with the toxicities of chemotherapy and trastuzumab.

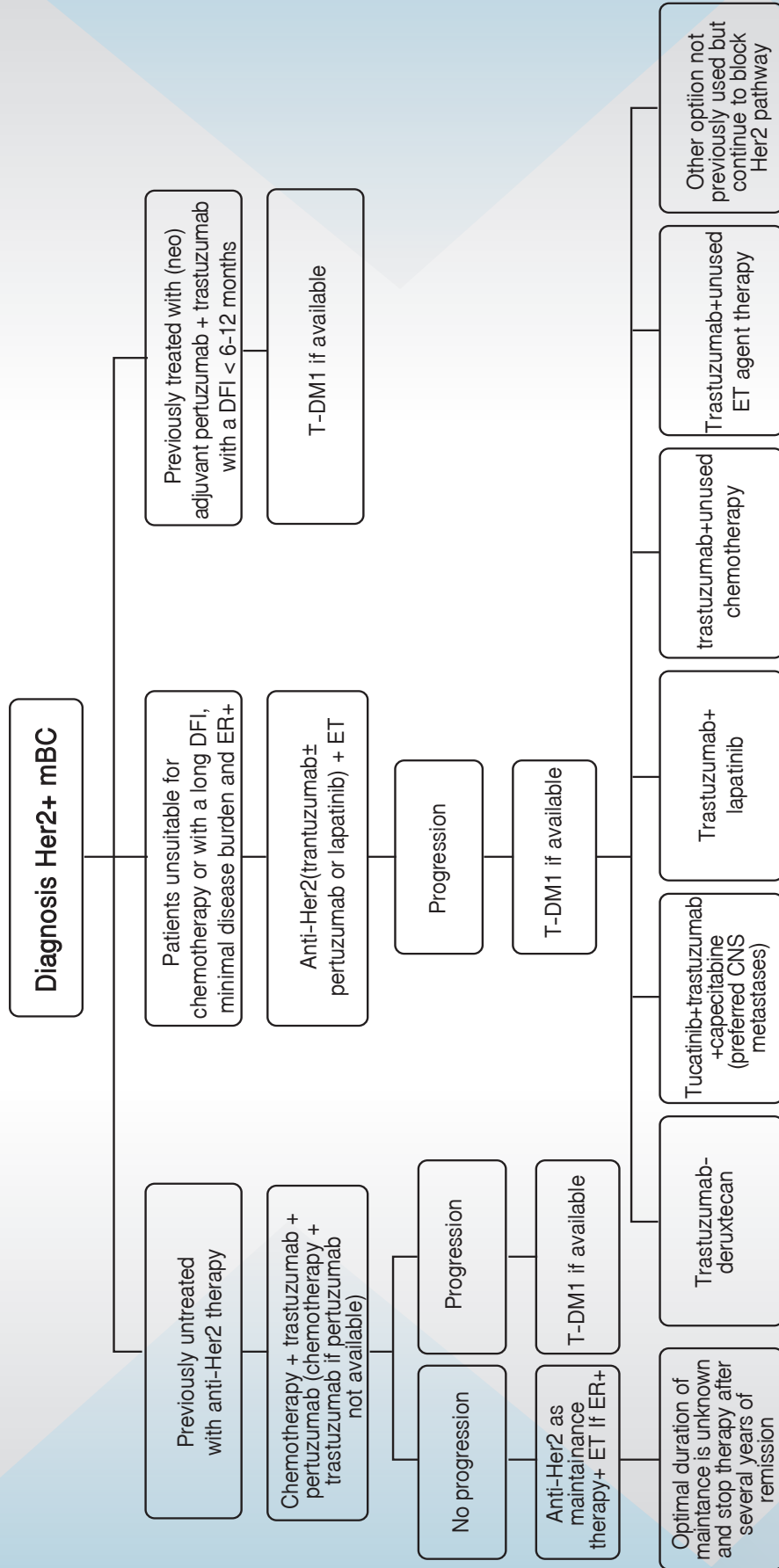
EARLY BREAST CANCER

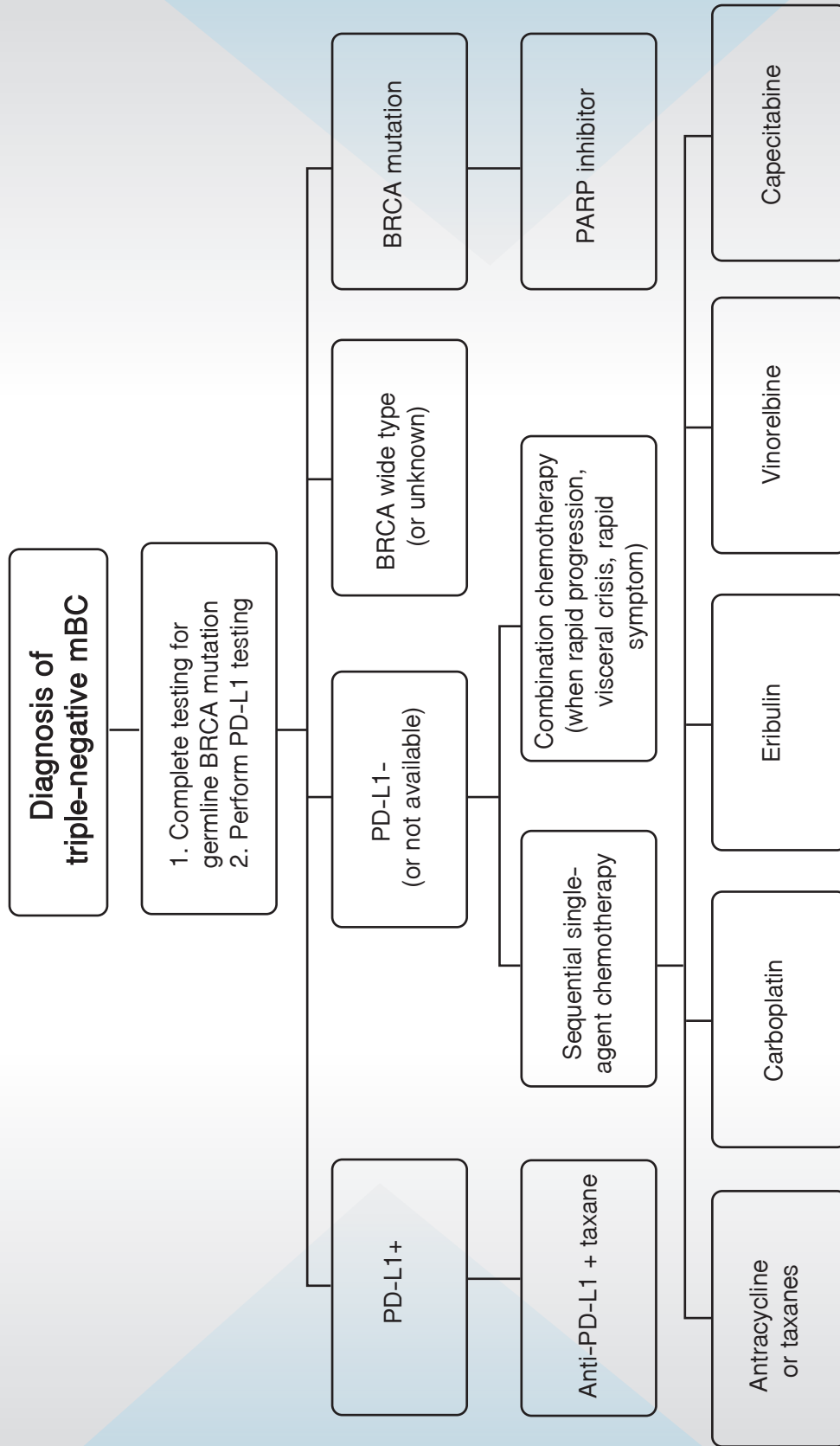
Systemic treatment in HR negative/HER-2 negative (TNBC)



Abbr: HR = hormonal receptor; HER-2 = human epidermal growth factor receptor 2; TNBC = triple negative breast cancer; ChT = chemotherapy







แนวทางการรักษามะเร็งที่ต่อมน้ำนมชนิด Lobular Treatment of Lobular Carcinoma in Situ (LCIS)

เสาวนีย์ กิจอุดมรัตน์
ประกาศิต จิรียปภา

สมัยแรกเริ่มค้นพบและรายงานข้อมูล lobular carcinoma in situ (LCIS)¹ พบ LCIS ร่วมกับ invasive lobular carcinoma (ILC)² จึงจัด LCIS เป็น premalignant และเชื่อว่า LCIS เป็นพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นก่อนแล้วกลายเป็นมะเร็ง การรักษาในสมัยนั้นเมื่อเจาะเนื้อตรวจพบ LCIS การรักษาจึงเป็นการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) ในเวลาต่อมาได้มีการศึกษาติดตามผู้ป่วยที่ตรวจพบ pure LCIS จากการผ่าตัดก้อนเนื้อออก ติดตามต่อเนื่องแล้วเกิดเป็นมะเร็งเต้านมขึ้น พบว่ามะเร็งเต้านมที่เกิดขึ้นสามารถเกิดที่เต้านมข้างเดียวกันกับรอยโรคเดิม หรือเกิดในเต้านมอีกข้างได้ซึ่งมีอุบัติการณ์ที่เกิดใกล้เคียงกัน³ และในผู้ป่วยที่มะเร็งเต้านมเกิดขึ้นข้างเดียวกับรอยโรคเดิม พบว่าก้อนเนื้อมะเร็งไม่ได้ขึ้นในบริเวณที่เคยผ่าตัดเดิม รวมทั้งมะเร็งที่เกิดซ้ำมีพยาธิสภาพเป็นได้ทั้ง ductal และ lobular ได้พอกๆกัน จึงสรุปว่า LCIS เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมดีกว่าการสรุปว่า LCIS เป็นพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นก่อนกลายเป็นมะเร็งเต้านม (preinvasive cancer) เนื่องจาก LCIS เป็นเพียงตัวกำหนดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม การผ่าตัดเต้านมทั้งสองข้างออก (bilateral mastectomy) จึงมากเกินไป เพื่อหลีกเลี่ยงการผ่าตัดรักษาแบบมะเร็งโดยการผ่าตัดเต้านมออก จึงเปลี่ยนชื่อเรียกจาก LCIS เป็น lobular neoplasia (LN) เพื่อตัดคำว่ามะเร็ง (carcinoma) ออก และรวม ALH และ LCIS ไว้ด้วยกัน³ และทำการศึกษาต่อเนื่องพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติ LCIS แล้วติดตามต่อเนื่องพบอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมต่ำกว่าอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมในกรณีที่เป็น precursor

malignant⁴ จึงรักษาโดยการติดตามต่อเนื่องแทนการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด

The United Kingdom National Health Service Breast Screening Program (NHSBSP) ใช้ LN แทน Atypical Lobular Hyperplasia (ALH) และ Classic LCIS^{5,6} โดย Classic LCIS มักมีตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก (estrogen and progesterone receptor positive) และไม่มี overexpression ของ HER2 และค่าดัชนี Ki67 ต่ำ^{7,8}

Pleomorphic LCIS เป็น epithelial cell ที่มีขนาดใหญ่กว่า นิวเคลียสไม่มีรูปร่างกลมรีที่เป็นปกติ (irregular) และมี abundant eosinophilic cytoplasm⁹ รวมทั้งมีลักษณะ comedo necrosis และ calcification คล้าย DCIS ด้วยลักษณะที่คล้าย DCIS นี้ส่งผลให้ pleomorphic LCIS มีความน่าจะเป็นที่จะโตเป็นมะเร็ง (invasive cancer) มากขึ้น^{7,10,11}

Pleomorphic LCIS ไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมน (estrogen and progesterone receptor negative) และมีอัตราการแบ่งตัวสูงกว่า รวมทั้งมี overexpression ของ HER2⁷ การย้อมติดทาง immunohistochemistry ของ DCIS จะย้อมติด E-cadherin แต่ Classic LCIS และ Pleomorphic LCIS ไม่ย้อมติด E-cadherin จึงใช้ผลย้อมนี้แยกแยะระหว่าง Pleomorphic LCIS กับ DCIS^{7,12}

แนวทางการดูแลรักษามีได้ 3 แนวทาง ได้แก่ ติดตามอาการต่อเนื่อง (Active surveillance) ผ่าตัด (Surgical treatment) และให้ยาต้านฮอร์โมน (Hormonal treatment)

การติดตามอาการต่อเนื่อง

สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติ LCIS หรือ ALH NCCN แนะนำให้ตรวจร่างกายทุก 6-12 เดือนเริ่มตั้งแต่อายุที่วินิจฉัย สำหรับผู้หญิงอายุ 30 ปีขึ้นไป ตรวจแมมโมแกรมปีละ 1 ครั้ง อาจพิจารณาทำ breast tomosynthesis ช่วยตรวจวินิจฉัยได้ดีขึ้น สำหรับผู้หญิงอายุ 25-30 ปี¹³ แนะนำให้ทำ annual MRI อาจพิจารณาทำ contrast enhanced MMG หรือ whole breast US

American cancer society screening guideline แนะนำให้ทำ MRI ในกรณีที่มี lifetime risk ที่จะเกิดมะเร็งเต้านม 20-25% แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์เพียงพอที่จะสนับสนุน หรือ คัดค้านการตรวจคัดกรองด้วย MRI ในกรณีตรวจพบ atypia หรือ in situ ยังต้องการการศึกษา prospective trial เพิ่มขึ้นในอนาคต¹⁴

การศึกษาพบว่า อัตราการเกิดมะเร็งเต้านม (invasive ductal, invasive lobular, DCIS) ของผู้ป่วย LCIS ในระยะ 5,10 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา chemoprevention ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา¹² นอกจากนี้ติดตามเฝ้าระวังและให้ยาแล้ว การปรับ lifestyle โดยเพิ่มการออกกำลังกาย ควบคุมน้ำหนัก และลดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ สามารถช่วยลดความเสี่ยงได้¹⁶

การผ่าตัดรักษา

ก. กรณีตรวจพบ LCIS โดยวิธีเจาะชิ้นเนื้อตรวจ (core needle biopsy CNB)

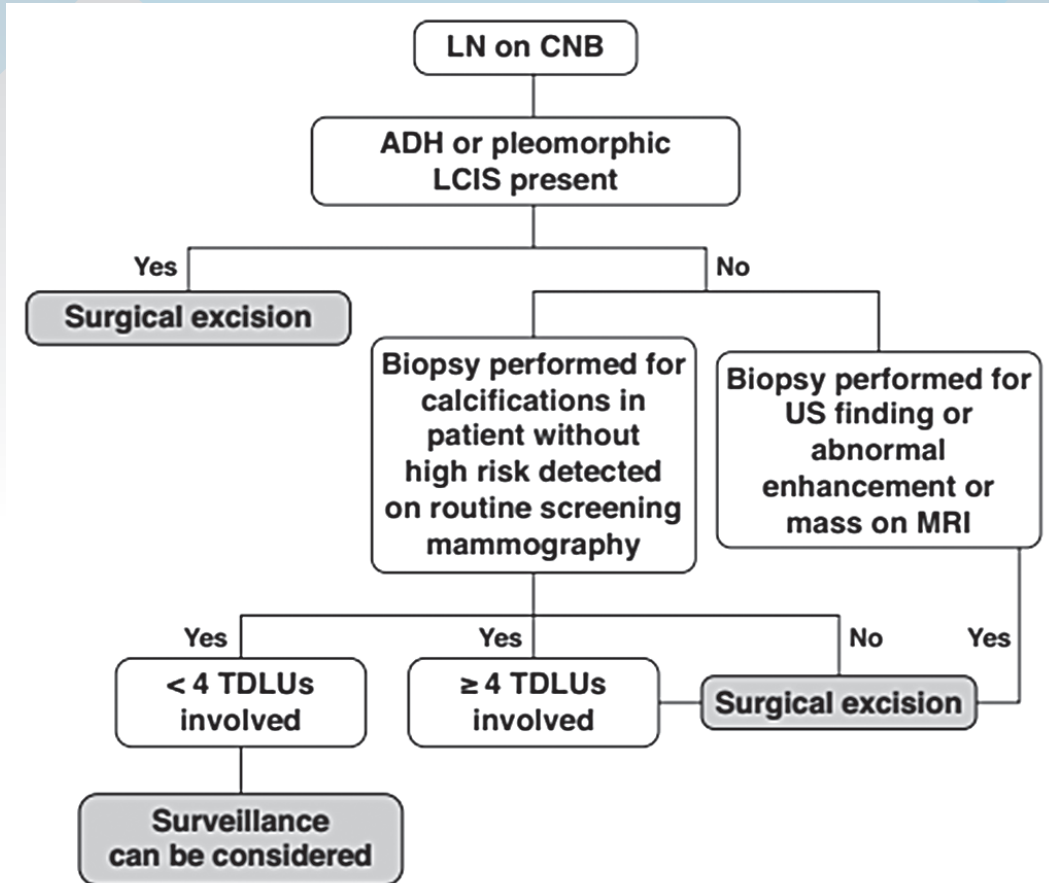
การพิจารณาเลือกการรักษา LCIS ที่เหมาะสมเมื่อตรวจพบจากการเจาะเนื้อเยื่อตรวจ (CNB) พิจารณาจากการตรวจพบพยาธิสภาพ LCIS เพียงชนิดเดียวหรือไม่ ชนิดย่อยของ LCIS แบบใด และลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบอื่นที่พบร่วมคืออะไร การตรวจพบ classic LCIS จากการเจาะชิ้น

เนื้อโดยบังเอิญ ด้วยวิธี conventional หรือใช้เครื่องเจาะดูด vacuum-assisted การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมจากความเห็นของทีมนสหสาขาวิชาชีพยังเป็นสิ่งจำเป็น เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลหลักฐานชัดเจนเพียงพอว่า ควรผ่าตัดแบบ excision biopsy หรือ ผ่าตัดแบบอื่นๆ มีหลายการศึกษารวบรวมข้อมูลการเจาะชิ้นเนื้อตรวจแล้วตามด้วยผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อมาตรวจ พบผลชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัดให้ผลเปลี่ยนแปลง เป็นมะเร็งเต้านม (upgrade rates) 2-34%¹⁷⁻²⁰

เมื่อเจาะชิ้นเนื้อตรวจ (CNB) ตรวจพบ LCIS อย่างเดียวโดยไม่พบลักษณะที่มีความเสี่ยงเป็นมะเร็งสูง หรือลักษณะที่จำเป็นต้องมีการผ่าตัดรักษา เช่น ADH, papilloma, radial scar, DCIS, invasive carcinoma รวมทั้งมีลักษณะทางรังสีวิทยาและลักษณะทางพยาธิวิทยาสอดคล้องกัน (radiologic-pathologic concordance) พบว่าหลังผ่าตัดออกมาแล้ว ผลชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัดเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งเต้านม (upgrade rates) น้อยกว่า 5%²¹⁻²⁶ จึงสามารถติดตามต่อเนื่องได้ (observation) โดยไม่ต้องผ่าตัดเพิ่มเติม

ในทางกลับกันหากพบผลตรวจลักษณะทางคลินิก ทางรังสีวิทยาและทางพยาธิวิทยาไม่สอดคล้องกัน (radiologic-pathologic discordance) หรือ พบ LCIS ร่วมกับพยาธิวิทยาที่มีความเสี่ยงเป็นมะเร็งสูงร่วม เช่น radial scar หรือ ADH^{27,28} แนะนำให้ผ่าตัดออก และเมื่อพบ Pleomorphic LCIS จาก CNB ผลชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัดเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งเต้านม (upgrade rates) 27% จึงแนะนำให้ผ่าตัดออก (complete excision)^{11,29}

NCCN แนะนำให้ผ่าตัดกรณีที่ผลตรวจทางพยาธิวิทยาไม่สอดคล้องกับภาพทางรังสีวิทยา หรือพบลักษณะ Pleomorphic LCIS หรือกรณีที่ผลตรวจ



แผนภูมิ แสดงแนวทางการรักษา lobular neoplasia (LN) วินิจฉัยจาก core needle biopsy (CNB).

ADH = atypical ductal hyperplasia, LCIS = lobular carcinoma in situ, US = ultrasound, TDLU = terminal duct lobular units.

ทางพยาธิวิทยาสอดคล้องกับภาพทางรังสีวิทยา แต่พบลักษณะ multifocal/extensive LCIS >4 terminal ductal lobular units จากการเจาะ CNB เนื่องจากพบว่าสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการพบมะเร็งในชั้นเนื้อที่ผ่าตัดออก^{23,28} American Roentgen Ray Society Guideline แนะนำสอดคล้องกับ NCCN guideline สามารถสรุปเป็น flow chart ดังนี้³⁰

ข. กรณีตรวจพบ LCIS โดยวิธีผ่าตัดออก (excisional biopsy)

ข้อมูลการศึกษาพบ LN จากการผ่าตัด excisional biopsy 0.5%-4% และจากการเจาะชิ้นเนื้อตรวจ 1.5% เมื่อผ่าตัด (excision) แล้วพบว่าเป็น LCIS จะไม่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเพิ่มเติม เพราะโดย

ปกติแล้ว LCIS ไม่จำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด ดังนั้นหากผ่าตัดแล้วพบเฉพาะ classic LCIS อยู่บนขอบของเนื้อเยื่อจึงไม่จำเป็นต้องผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อออกเพิ่มเติม เมื่อตรวจพบ LCIS แล้วจะพบว่ามี ความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งเต้านมในอนาคตเพิ่มขึ้น จึงต้องติดตามเฝ้าระวัง (surveillance) โดยใช้ข้อมูลประวัติผู้ป่วย รวมถึงประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว เพื่อประเมินความเสี่ยงของมะเร็งเต้านม ปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลที่บ่งชี้ถึงการเกิดพยาธิสภาพของ pleomorphic LCIS ชนิดนี้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก pleomorphic LCIS เป็น high grade morphology และ molecular profile จึงมี consensus แนะนำให้รักษา pleomorphic LCIS

เหมือนกับ DCIS เพราะฉะนั้นถ้ามี pleomorphic LCIS ที่ขอบของชั้นเนื้อที่ผ่าตัด จำเป็นต้องผ่าตัดซ้ำให้ได้เนื้อเยื่อข้างขึ้น หรือพิจารณาผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) เพื่อให้เป็น complete excision ในกรณีเนื้อเยื่อที่ผ่าตัดเป็น classic LCIS with comedo-type necrosis และ florid/bulky LCIS เนื่องจากยังไม่มีเกณฑ์ทางรูปร่างทางพยาธิวิทยาในการจัดแบ่งเป็นชนิดนี้ จึงยังไม่มีข้อมูลในการติดตามการตัดสินใจในการรักษาเป็นไปตามความเห็นของสหสาขาวิชาชีพ WHO Tumor of breast แนะนำว่าควรลงบันทึกระยะขอบของเนื้อเยื่อและทีมสหสาขาวิชาชีพควรวางแผนในการรักษา รวมถึงแนวโน้มนี่ที่จะต้องผ่าตัด รวมทั้งสอบถามข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงอื่น และทางเลือกของผู้ป่วย³¹

การผ่าตัดป้องกัน

ปัจจุบัน LCIS ไม่ได้เป็นพยาธิสภาพที่จำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด ถึงแม้ว่าความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านมในอนาคตมากกว่าคนปกติ แต่ผู้หญิงส่วนใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยนี้ไม่ได้เป็นมะเร็งเต้านมในอนาคต ส่วนผู้หญิงที่เป็นมะเร็งเต้านมภายหลัง relative risk ของเต้านมทั้ง 2 ข้างเท่ากัน ดังนั้นถ้ามีการผ่าตัดรักษา การผ่าตัดที่สมเหตุสมผลคือการผ่าตัดเต้านมทั้งสองข้างออกทั้งหมด (bilateral mastectomy) ต่อมา มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาของ LN ตามการศึกษาของ NSABP โดยสนับสนุนการสังเกตติดตาม และไม่จำเป็นต้องผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy)³²

การผ่าตัดเต้านมทั้งสองข้างออกทั้งหมด (bilateral mastectomy) สามารถลดความเสี่ยงมะเร็งในอนาคตได้ 90%³³ จะเลือกใช้เป็นการผ่าตัดป้องกัน ในผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวความเสี่ยงสูง โดยยังไม่รู้ผล genetic testing หรือมีการตรวจพบ

genetic mutation พร้อมกับตรวจพบ LCIS การผ่าตัดแบบ prophylaxis สำหรับลดความเสี่ยงเป็นมะเร็งเต้านมนี้ เป็นการตัดสินใจเฉพาะรายบุคคล ต้องพิจารณาให้ดีก่อนการตัดสินใจ การรักษายังแนะนำให้ส่งต่อมายังคลินิกให้คำปรึกษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเพื่อตัดสินใจเกี่ยวกับทางเลือกที่ไม่ผ่าตัด โดยตรวจติดตามอาการ และให้ยาป้องกัน

การให้ยาต้านฮอร์โมนป้องกัน

Tamoxifen เป็น selective ER modulator (SERM) เป็นทั้ง agonist และ antagonist ใช้รักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นและระยะแพร่กระจาย และลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งในเต้านมอีกข้าง จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาและการป้องกัน³⁴ มี 2 การศึกษาที่พบว่า เมื่อใช้ tamoxifen ในการรักษาเทียบกับ placebo เป็นระยะเวลา 5 ปีช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านม (Invasive breast cancer - IBC) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{35,36} การศึกษาแรก NSABP P-01 Prevention Trial พบว่าลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง (IBC) ได้ถึง 49% ($p < .00001$) ในขณะที่ International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I) พบว่าในผู้ที่ได้รับยา tamoxifen ลดความเสี่ยงได้ถึง 27% ($p = .004$) และยังมีอีก 2 การศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่า พบว่าการให้ tamoxifen ช่วยลดความเสี่ยงมะเร็งเต้านมได้และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ^{37,38} ในขณะที่มี meta-analysis รวบรวมผลของทั้ง 4 การศึกษาพบว่า ช่วยลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งเต้านมได้ถึง 34%-38%³⁹ มีเพียงการศึกษา NSABP P-01 ที่ประเมินกลุ่มย่อยที่วินิจฉัย LCIS โดยเฉพาะ การศึกษานี้ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย 13,388 คนที่มีปัจจัยเสี่ยงการเป็นมะเร็งเต้านมโดยใช้ค่าคะแนน Gail model (5-year risk $\geq 1.66\%$ ในการเป็นมะเร็งเต้านม) หรืออายุมากกว่า 60 ปี หรือ

มีประวัติเคยตรวจพบ LCIS หรือ ADH เทียบระหว่าง ให้ tamoxifen 20 มิลลิกรัมต่อวันกับยา placebo ให้เป็นระยะเวลา 5 ปี ในการศึกษาที่มีผู้ป่วยที่มีประวัติ LCIS 6% atypia 9.1% ลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง (IBC) ได้ถึง 49% ตามที่กล่าวไว้ข้างต้น ในผู้ป่วยที่มีประวัติ LCIS มี relative risk 0.44 (95% confidence interval 0.16-1.06) ส่วนในผู้ป่วยที่มีประวัติ atypia มี relative risk 0.14 (95% confidence interval 0.03-0.47) และที่สำคัญคือ ไม่ลดความเสี่ยงมะเร็งเต้านมที่ ER เป็นลบ และไม่มี ความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิต อ้างอิงตามผล การศึกษา NSABP P-01 US Food and Drug Administration (FDA) จึงรับรองการใช้ยา tamoxifen สำหรับป้องกันมะเร็งเต้านม

NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guideline แนะนำให้ยา tamoxifen สำหรับการป้องกันมะเร็งเต้านม โดยให้ 20 มิลลิกรัมต่อวันช่วยลด ความเสี่ยงมะเร็งเต้านมในผู้หญิงวัยก่อน และหลัง หมดประจำเดือน อายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป ที่มี life expectancy ≥ 10 ปี และมีความเสี่ยงในการเป็น มะเร็งเต้านมที่ระยะ 5 ปี $\geq 1.7\%$ ตาม modified Gail model หรือสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติ LCIS⁴⁰

Raloxifene เป็น SERM อีกตัวหนึ่งที่มีผลข้าง เคียงแตกต่างออกไป การศึกษาระยะแรกใช้รักษาและ ป้องกันภาวะกระดูกพรุนในวัยหลังหมดประจำเดือน และพบว่า raloxifene ลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง เต้านมด้วย^{41,42} STAR trial เทียบ raloxifene กับ tamoxifen ซึ่งให้ผลเท่าเทียมกันในการลดความเสี่ยง มะเร็งเต้านม (IBC) ในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน⁴³ การศึกษา NSABP P-01 มีทั้งผู้หญิงวัยก่อนหมด ประจำเดือน และวัยหมดประจำเดือน แต่ใน STAR trial มีแต่ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน FDA จึงรับรอง การใช้ raloxifene เพื่อป้องกันมะเร็งเต้านมในวัย

หมดประจำเดือนเท่านั้น⁴⁴

NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guideline — tamoxifen ยังเป็นตัวเลือกที่เหนือกว่า raloxifene ในการลดความเสี่ยงมะเร็งเต้านมในผู้หญิง วัยหมดประจำเดือน ตาม STAR trial ถึงแม้ว่าผล การป้องกันจะลดลงเมื่อใช้ raloxifene แต่หากคำนึง ถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยาแล้ว raloxifene จะเป็น ตัวเลือกที่ดีกว่า tamoxifen โดยแนะนำให้ใช้ ralox ifene 60 มิลลิกรัมต่อวัน และใช้ในผู้หญิงอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไปที่มีความเสี่ยงเป็นมะเร็งเต้านมที่ระยะ 5 ปี $\geq 1.7\%$ modified Gail model หรือสำหรับ ผู้ป่วยที่มีประวัติ LCIS⁴⁰

จากข้อมูลวิจัย การรักษา มะเร็งเต้านมแบบ adjuvant aromatase inhibitors (AI) ผลดีกว่า tamoxifen ในการป้องกันมะเร็งเต้านมอีกข้าง⁴⁵ นำไปสู่การศึกษาประสิทธิผลของการรักษาในเชิง ป้องกัน (prevention) โดยใช้ AI เทียบกับ placebo ในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน

IBIS-II รวบรวมข้อมูลผู้หญิงวัยหมดประจำ เดือนอายุ 40-70ปี ที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง เต้านมหรือมีประวัติเป็น LCIS atypical hyperplasia (AH) หรือเคยผ่าตัดรักษา DCIS โดยให้ anastrozole เป็นระยะเวลา 5 ปี⁴⁶ เทียบกับ placebo ช่วยลด จำนวนเคสมะเร็งเต้านมได้อย่างชัดเจนในกลุ่มที่ใช้ anastrozole แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการรักษา เหมือนการศึกษา MAP-3 ซึ่งเก็บข้อมูลผู้หญิงวัย หมดประจำเดือนอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป มีปัจจัยเสี่ยง ในการเป็นมะเร็งเต้านมหรือมีประวัติเป็น LCIS atypical hyperplasia (AH) DCIS⁴⁷ ใช้ exemestane เทียบกับ placebo exemestane ให้ผลดีกว่า ในทุกกลุ่มย่อย รวมทั้งกลุ่มผู้ที่มีประวัติ LCIS

American society of Clinical Oncology 2019 มีแนวทางการรักษาโดยให้ chemoprevention

ซึ่งแนะนำ ให้ใช้ tamoxifen ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน และใช้ raloxifene หรือ exemestane ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน

NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guideline - ตาม IBIS-II และ MAP-3 trial แนะนำ ให้ anastrozole 1 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ exemestane 25 มิลลิกรัมต่อวันสำหรับลดความเสี่ยงมะเร็งเต้านมในผู้หญิงอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไปที่มีความเสี่ยงเป็นมะเร็งเต้านมที่ระยะ 5 ปี >1.66% modified Gail model หรือสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติ LCIS⁴⁰ ปัจจุบัน FDA ยังไม่รับรองการใช้ exemestane และ anastrozole สำหรับการลดความเสี่ยงการเป็นมะเร็งเต้านม

เอกสารอ้างอิง

1. Foote FJ, Stewart F. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary carcinoma. *Am J Pathol.* 1941;17:491—496.
2. Godwin JT. Chronology of lobular carcinoma of the breast: report of a case. *Cancer.* 1952;5:259—266.
3. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer.* 1978;42:737—769.
4. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, et al. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer.* 1993;71:3896—3907.
5. Harris RJ, Lippman EM, Morrow M, et al, editors. *Diseases of The Breast.* 5 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Tealth, 2014.
6. Walker RA, Hanby A, Pinder SE, et al. Current issues in diagnostic breast pathology. *J Clin Pathol* 2012;65:771-85.
7. Chen YY, Hwang ES, Roy R, et al. Genetic and phenotypic characteristics of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1683-94.
8. Mohsin SK, O'Connell P, Allred DC, et al. Biomarker profile and genetic abnormalities in lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:249-56.
9. Frost AR, Tsangaris TN, Silverberg SG. Pleomorphic lobular carcinoma in situ. *Pathol Case Rev* 1996;1:27-30.
10. Flanagan MR, Rendi MH, Calhoun KE, et al. Pleomorphic Lobular Carcinoma In Situ: Radiologic-Pathologic Features and Clinical Management. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4263-9.
11. Pieri A, Harvey J, Bundred N. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: Can the evidence guide practice? *World J Clin Oncol* 2014;5:546-53.
12. Oliveira TM, Elias J Jr, Melo AF, et al. Evolving concepts in breast lobular neoplasia and invasive lobular carcinoma, and their impact on imaging methods. *Insights Imaging* 2014;5:183-94.
13. Port ER, Park A, Borgen PI, Morris E, Montgomery LL. Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1051-1057.
14. Saslow, D. et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J. Clin.* 2007;57:75—89.
15. King TA, Pilewskie M, Muhsen S, et al. Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol* 2015;33:3945-52.
16. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(4):227-238..

17. Buckley ES, Webster F, Hiller J, et al. A systematic review of surgical biopsy for LCIS found at core needle biopsy — Do we have the answer yet? *European Journal Cancer Surgery*. 2014;40(2):168-175.
18. Lechner MC, Jackman RJ, Brem RF, et al. Lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous biopsy with surgical correlation: a multi-institutional study (abstr). *Radiology*. 1999;213:106.
19. Shin SJ, Rosen PP. Excisional biopsy should be performed if lobular carcinoma in situ is seen on needle core biopsy. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:697—701.
20. Bianchi S, Bendinelli B, Castellano I, et al. Morphological parameters of lobular in situ neoplasia in stereotactic 11-gauge vacuum-assisted needle core biopsy do not predict the presence of malignancy on subsequent surgical excision. *Histopathology*. 2013;63:83—95.
21. Nakhlis F, Gilmore L, Gelman R, et al. Incidence of adjacent synchronous invasive carcinoma and/or ductal carcinoma in situ in patients with lobular neoplasia on core biopsy: results from a prospective multi-institutional registry (TBCRC 020). *Ann Surg Oncol*. 2016;23:722—728.
22. Middleton LP, Sneige N, Coyne R, et al. Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med* 2014;3:492—499.
23. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, et al. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:914—921.
24. Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C, et al. Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3131—3138.
25. Subhawong AP, Subhawong TK, Khouri N, et al. Incidental minimal atypical lobular hyperplasia on core needle biopsy: correlation with findings on follow-up excision. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:822—828.
26. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, et al. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer* 2013; 119:1073—1079.
27. Liberman L, Sama M, Susnik B, et al. Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:291—299.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1.2021.
29. Downs-Kelly E, Bell D, Perkins GH, et al. Clinical implications of margin involvement by pleomorphic lobular carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:737—743.
30. Lewin AA, Mercado CL. Atypical Ductal Hyperplasia and Lobular Neoplasia: Update and Easing of Guidelines. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(2):265-275.
31. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast, fourth edition. *Who Classification of Tumours*. IARC Who Classification of Tumours. 2012.
32. Fisher ER, Land SR, Fisher B, et al. Pathologic findings of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

- Twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer*. 2003;100:238–244.
33. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:77–84.
 34. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351:1451–1467.
 35. Cuzick J, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:272–282.
 36. Fisher B, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371–1388.
 37. Powles T, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet*. 1998;352:98–101.
 38. Veronesi U, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet*. 1998;352:93–97.
 39. Cuzick J, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet*. 2003;361:296–300.
 40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction Version 1.2021.
 41. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282:637–645.
 42. Martino S, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1751–1761.
 43. Vogel VG, 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;295:2727–2741.
 44. Visvanathan K, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol*. 2009;27:3235–3258.
 45. Forbes JF, et al. 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.
 46. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): and international, double-blinded, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1041–1048.
 47. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364:2381–2391.

แนวทางการผ่าตัดรักษาในมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม surgical treatment of ductal carcinoma in situ

ชญานุต์ม์ รัตตดิลัง

บทนำ

มะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม (ductal carcinoma in situ; DCIS) คือ มะเร็งเต้านมที่ยังอยู่ในท่อน้ำนม ยังไม่ลุกลามออกนอกท่อน้ำนม ในปี ค.ศ. 1983 ในสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่เป็น DCIS อยู่ที่ร้อยละ 3.8¹ และในปี ค.ศ. 2013 พบว่ามีผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 20-25² จาก SEER database รายงานอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามอยู่ที่ 5.8 ต่อประชากร 100,000 คน ในปี ค.ศ. 1975 และเพิ่มขึ้นเป็น 37.25 ต่อประชากร 100,000 คนในปี ค.ศ. 2009⁴ โดยความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม (DCIS) จะเหมือนกับมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (invasive breast cancer)⁵ จากการศึกษาของ Barreau B และคณะ⁶ ในผู้ป่วยที่เป็น DCIS พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 76.2 จะไม่มีอาการ แต่จะพบความผิดปกติจากการทำเอกซเรย์เต้านม (mammography) ซึ่งโดยส่วนใหญ่จะเป็นหินปูนขนาดเล็ก พบว่าหินปูนลักษณะ fine pleomorphic และ fine linear branching calcification มักมีความเกี่ยวข้องกับ DCIS อย่างมีนัยสำคัญ⁶ นอกจากนี้ผู้ป่วย DCIS อาจมาด้วยอาการก้อนที่เต้านมร้อยละ 12 และมีสารคัดหลั่งไหลออกจากหัวนม (nipple discharge) ร้อยละ 12⁶

ในการวินิจฉัย DCIS นอกจาก mammography แล้วยังมีการใช้การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) ในการวินิจฉัย จากการศึกษาของ International breast MRI consortium⁷ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่พบว่ามี ความผิดปกติจาก mammography แล้วได้รับ

การตรวจ MRI พบว่า MRI มีความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัย DCIS อยู่ที่ร้อยละ 73 และมีความจำเพาะ (specificity) อยู่ที่ร้อยละ 91 และจากการศึกษาของ American college of radiology imaging network ทำการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการตรวจทางรังสีวิทยาที่ใช้การตรวจวินิจฉัยมะเร็งไม่ว่าจะเป็นการทำอัลตราซาวด์เต้านม (breast ultrasonography), mammography หรือ MRI พบว่าการทำ MRI สามารถวินิจฉัย DCIS ได้ถึงร้อยละ 89 ซึ่งมากกว่าการทำ breast ultrasonography อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁸ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Kuhl และคณะ⁹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น DCIS ทำการเปรียบเทียบระหว่าง mammography กับ MRI พบว่า sensitivity ในการวินิจฉัยของ MRI อยู่ที่ร้อยละ 92 ส่วนการทำ mammography อยู่ที่ร้อยละ 56 และพบว่าการทำ mammography มีการวินิจฉัย DCIS ที่คลาดเคลื่อน แต่สามารถวินิจฉัยได้จากการทำ MRI ถึงร้อยละ 48 บางการศึกษาพบว่าการทำ MRI เต้านมนั้นมี sensitivity ในการวินิจฉัย DCIS มากถึงร้อยละ 70-90¹⁰

แนวทางในการรักษาด้วยการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม

หลักการในการเลือกการผ่าตัดรักษานั้นมีเป้าหมายเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมสำหรับแต่ละราย โดยที่มีความเสี่ยงในการกลับมาเป็นซ้ำน้อย และยังคงซึ่งคุณภาพชีวิตที่ดี โดยเริ่มต้นจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย การตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา และการตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อประเมินข้อบ่งชี้และข้อห้ามของการผ่าตัด และเลือกวิธีการผ่าตัดที่เหมาะสม ปัจจุบันแนวทางการ

รักษาด้วยการผ่าตัดของผู้ป่วย DCIS นั้นเราแบ่งการผ่าตัดออกเป็น 2 ส่วน คือ การผ่าตัดของเต้านม และการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

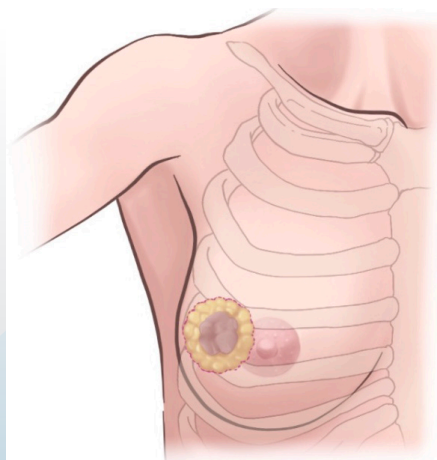
1. การผ่าตัดของเต้านม (breast management)

แนวทางการผ่าตัดรักษาผู้ป่วย DCIS ในส่วนของเต้านมมีหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS) การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (BCS) ร่วมกับการฉายรังสีรักษา การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) หรือการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ (mastectomy with breast reconstruction) และพบว่าในแต่ละวิธีการผ่าตัดนั้นมีอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ไม่แตกต่างกัน ด้วยเหตุนี้ในผู้ป่วย DCIS จึงมีวิธีการผ่าตัดของเต้านมได้หลากหลายวิธี ดังต่อไปนี้

1.1 การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS)

การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS) คือ การผ่าตัดเอามะเร็งและเนื้อเยื่อโดยรอบออก โดยที่ยังเหลือเนื้อเต้านมส่วนอื่นไว้ (รูปที่ 1) จากการศึกษานักวิจัยในผู้ป่วย DCIS

เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษา เทียบกับการผ่าตัดแบบ mastectomy พบว่าทั้ง 2 วิธีสามารถใช้ในการรักษา DCIS ได้เหมือนกับผู้ป่วย invasive breast cancer นอกจากนี้จากการศึกษาในผู้ป่วย DCIS ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS พบว่า survival ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสีรักษา¹¹⁻¹⁴ ด้วยเหตุนี้การผ่าตัดแบบ BCS จึงถือเป็นหนึ่งในวิธีการมาตรฐานที่ใช้ในการผ่าตัดรักษาในผู้ป่วย DCIS จาก NCCN guideline 2021 การผ่าตัดแบบ BCS มีข้อห้ามโดยสิ้นเชิง (absolute contraindication) คือ ผู้ป่วยกำลังตั้งครรภ์ในไตรมาสที่หนึ่ง (first trimester pregnancy) ผู้ป่วยไม่สามารถฉายรังสีรักษาได้ ผู้ป่วยมีลักษณะหินปูนมะเร็งกระจายทั่วทั้งเต้านม (diffuse malignant microcalcification) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแล้วแต่ยังคงมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ที่ขอบเขตของการผ่าตัด (diffuse positive pathologic margin) หรือผู้ป่วยมีรอยโรคที่มีลักษณะกระจายไม่สามารถที่จะผ่าตัดให้ขอบเขตของมะเร็งหมดโดยที่ยังคงซึ่งความสวยงามอยู่ได้ และผู้ป่วยที่มีภาวะ ATM mutation



รูปที่ 1 แสดงการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS)

1.1.1 การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมร่วมกับ กับการฉายรังสี (breast conserving surgery and radiation therapy)

การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมร่วมกับ
ฉายรังสี (breast conserving surgery and radiation
therapy) เป็นอีกหนึ่งวิธีการรักษา DCIS จากการ
ศึกษาของ National Surgical Adjuvant Breast and
bowel Project (NSABP) B-1715 ที่ศึกษาในผู้ป่วย
เปรียบเทียบ 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรก คือ ผู้ป่วยได้รับ
การผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษา กับ
กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่าง
เดียว เมื่อติดตามต่อเนื่องไป 42 เดือน พบว่าในกลุ่ม
ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษา
จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำในเต้านมข้างเดิมลดลง
ร้อยละ 59 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ
BCS เพียงอย่างเดียว และเมื่อติดตามต่อเนื่องไป
17.25 ปี พบว่ามีความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการกลับมา
เป็นซ้ำของ invasive carcinoma และ DCIS ลดลง
(relative risk reduction of invasive breast cancer
and DCIS) ร้อยละ 52 และร้อยละ 47 ตามลำดับ
เมื่อเทียบกับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว
แต่พบว่าอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมอีกข้าง
(contralateral breast cancer) และ overall
survival ไม่มีความแตกต่างกัน¹¹

จากการศึกษาของ European Organi-
zation for Research and Treatment of Cancer
(EORTC)^{12,16} ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย 1,010
ราย¹² ที่ได้ทำการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉาย
รังสีรักษา เมื่อติดตามต่อเนื่อง 4.25 ปี และ 10 ปี¹⁶
พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วม
กับการฉายรังสีรักษา มีความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการ
กลับเป็นซ้ำของมะเร็งลดลง (relative reduction in
cancer) ร้อยละ 43 และร้อยละ 47 ตามลำดับ แต่

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการการเกิดมะเร็ง
เต้านมอีกข้าง (contralateral breast cancer) การ
แพร่กระจายของมะเร็ง (distant metastasis) และ
overall survival ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม จากการศึกษา
ของ Swedish breast cancer group¹⁷ ในผู้ป่วย
DCIS ทำการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสี
รักษา เทียบกับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว
ติดตามต่อเนื่อง 5 ปี และ 8 ปี พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย
ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสี มี
ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการกลับมาเป็นซ้ำเฉพาะ
ที่ของมะเร็งลดลง (relative reduction in local
recurrence) ร้อยละ 67 และร้อยละ 60 ตามลำดับ
จากการศึกษาในผู้ป่วย DCIS ของ United kingdom,
Australia and New Zealand (UK/ANZ)^{13,18} ใน
ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสี
รักษา เทียบกับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว
ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอายุมากกว่า 50 ปี และได้รับยา
ต้านฮอร์โมน tamoxifen ร่วมด้วย เมื่อติดตามต่อ
เนื่อง 5.25 ปี¹³ และ 12.7 ปี¹⁸ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย
ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษา
สามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการกลับมาเป็น
ซ้ำของมะเร็งเต้านมข้างเดิมลง (relative risk
reduction in ipsilateral event) ร้อยละ 64 และ
ร้อยละ 68 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีอัตราความ
เสี่ยงสมบูรณ์ของการกลับเป็นซ้ำลดลง (absolute
risk reduction) ร้อยละ 4.8 และร้อยละ 12.3 การ
ศึกษา meta-analysis ของ The Early Breast
Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG)¹⁹
ทำการศึกษาในผู้ป่วย DCIS 3,729 รายที่ได้รับการ
รักษาด้วยการผ่าตัดแบบ BCS เปรียบเทียบระหว่าง
กลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีรักษากับกลุ่มที่ไม่ได้รับการ
ฉายรังสีรักษา เมื่อติดตามต่อเนื่อง 5 ปีและ 10 ปี
พบว่ามี absolute risk reduction ร้อยละ 10.5 และ

15.2 ตามลำดับ และพบว่าการฉายรังสีในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปีจะมีผลช่วยลดโอกาสกลับเป็นซ้ำในเต้านมข้างเดิมได้มากกว่า แต่ในส่วนของ overall survival ไม่ได้มีความแตกต่างกัน และมีการศึกษาของ The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 980420 ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย DCIS เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษาด้วย โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำต่ำ เช่น ขนาดของก้อนมะเร็งค่อนข้างเล็ก ลักษณะพยาธิเป็นแบบ low grade หรือ intermediate grade และผู้ป่วยร้อยละ 62 รับประทานฮอร์โมน tamoxifen ซึ่งเมื่อติดตามต่อเนื่อง 7.2 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษา มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ 2 ราย (โดยที่ร้อยละ 50 เป็น invasive carcinoma และร้อยละ 50 เป็น DCIS) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว นั้น มีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำอยู่ 19 ราย (โดยที่ร้อยละ 42 เป็น invasive carcinoma และร้อยละ 58 เป็น DCIS) และนอกจากนี้ยังมีการศึกษา randomized control trials²¹⁻²⁶ ที่มีผลสรุปที่คล้ายคลึงกันคือ การรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษานั้นมีผลการรักษาที่ดี ทั้งในเรื่องของอัตราการกลับเป็นซ้ำ อัตราการรอดชีวิตที่ใกล้เคียงกับการผ่าตัดแบบ mastectomy แต่ยังคงซึ่งความสวยงามของเต้านมแก่ผู้ป่วยอยู่

1.1.2 การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS) เพียงอย่างเดียว

จากหลากหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วย DCIS หากได้รับการฉายรังสีรักษาพร้อมด้วยหลังการผ่าตัด จะช่วยลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำในเต้านมข้างเดียวกัน (ipsilateral breast tumor recurrence;

IBTR) แต่ไม่เพิ่ม overall survival จากการศึกษาในผู้ป่วย 4,000 ราย เมื่อติดตามต่อเนื่องหลังการรักษาไปอีก 8-17 ปี พบว่าการฉายรังสีรักษานั้น นอกจากไม่เพิ่ม overall survival แล้ว ยังเพิ่มโอกาสการเป็นมะเร็งชนิดอื่น (secondary malignancy) และโรคหัวใจแก่ผู้ป่วยเพิ่มขึ้น^{27,28} ด้วยเหตุนี้ WHO จึงไม่แนะนำว่าผู้ป่วย DCIS จำเป็นจะต้องฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัด²⁹ ถ้าผู้ป่วย DCIS นี้มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งต่ำ อาจทำการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียวก็เพียงพอ จากการศึกษาของ The Dana-Farber/Harvard cancer center^{30,31} ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น DCIS grade 1,2 และขนาดของมะเร็งน้อยกว่า 2.5 เซนติเมตร และขอบเขตการผ่าตัดห่างจากมะเร็งอย่างน้อย 1 เซนติเมตร ได้ทำการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดอีกครั้งเพิ่มเติม (re-excision) และพบว่าร้อยละ 92 ไม่มีมะเร็งหลงเหลืออยู่ โดยที่มี local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 2.4 ต่อปี และพบว่าตำแหน่งการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งนั้นมักเป็นที่ตำแหน่งเดิม นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี local recurrence ร้อยละ 31 จะเป็น invasive breast cancer แต่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มี distant metastasis และเมื่อติดตามต่อเนื่องไป 11 ปี พบว่ามี local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 1.9 ต่อปี และ local recurrence ที่ 10 ปีนั้นอยู่ที่ร้อยละ 15.6³¹

จากการศึกษาของ The Eastern Cooperative Oncology Group and North Central Cancer Treatment Group³² ในผู้ป่วย DCIS ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCT เพียงอย่างเดียว และขอบเขตการผ่าตัดห่างจากมะเร็งอย่างน้อย 3 มิลลิเมตร โดยกรณีที่มีลักษณะพยาธิเป็นแบบ low grade หรือ

intermediate grade นั้นก้อนมะเร็งจะมีขนาดน้อยกว่า 2.5 เซนติเมตร แต่หากลักษณะพยาธิเป็นแบบ high grade จะมีขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร ซึ่งเมื่อติดตามต่อเนื่องไป พบว่า IBTR ที่ 7 ปีในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะพยาธิเป็นแบบ high grade และกลุ่มที่เป็นแบบ low grade หรือ intermediate grade นั้น อยู่ที่ร้อยละ 18 และร้อยละ 10.5 ตามลำดับ แต่ local recurrence ของ invasive breast cancer ในกลุ่มผู้ป่วย high grade และกลุ่ม low grade หรือ intermediate grade นั้น พบได้ถึงร้อยละ 35 และร้อยละ 53 ตามลำดับ ส่วน contralateral breast cancer ในกลุ่มผู้ป่วย high grade กับกลุ่ม low grade หรือ intermediate grade พบอยู่ที่ร้อยละ 7.4 และร้อยละ 4.8 ตามลำดับ ด้วยเหตุนี้จึงบอกได้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะพยาธิเป็นแบบ high grade นั้น มี local recurrence สูงกว่ากลุ่ม low grade ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีลักษณะพยาธิเป็นแบบ low grade จึงอาจจะเลือกที่จะทำการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียวได้โดยที่ต้องไม่ฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัด³³ และมีการศึกษาของ Solin LJ และคณะ³⁴ แนะนำว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะพยาธิเป็นแบบ high grade ควรที่จะทำการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษาเพื่อลด local recurrence

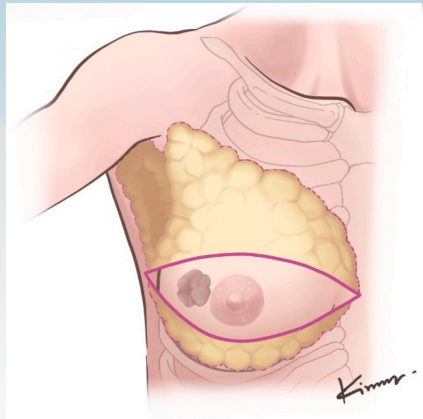
จากการศึกษาของ RTOG 98-04²⁰ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย DCIS ที่มีลักษณะพยาธิเป็นแบบ low grade หรือ intermediate grade และได้รับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว เทียบกับการได้รับการฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัดร่วมด้วยในการศึกษาดังกล่าวนี้ผู้ป่วยร้อยละ 62 ได้รับยาต้านฮอร์โมน tamoxifen ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว นั้น มี IBTR ที่ 7 ปี ร้อยละ 6.7 แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสี มี IBTR ร้อยละ 0.9 นอกจาก

นี้จากการศึกษา NSABP B-17 trial พบว่าหากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว โดยที่ไม่ได้รับการฉายรังสีรักษาพร้อมด้วยนั้น มี local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 44 และพบว่าร้อยละ 50 ของ local recurrence จะเป็น Invasive breast cancer และสามารถมี distant metastasis ได้¹¹ ด้วยเหตุนี้การจะเลือกผู้ป่วยใดที่สามารถที่การผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว นั้น อาจจะต้องเลือกให้เหมาะสมโดยคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงในการกลับมาเป็นซ้ำร่วมด้วย

1.2 การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy)

การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) คือ การผ่าตัดผิวหนังและเนื้อเยื่อเต้านมออกทั้งหมด (รูปที่ 2) การรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ mastectomy เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วย DCIS ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการผ่าตัดแบบ BCS โดยพบว่าเมื่ออัตราการหายขาดถึงร้อยละ 100 ซึ่งมีการศึกษาในผู้ป่วย 100 คน เมื่อติดตามต่อเนื่องไป 5 ปี พบว่า local recurrence มีเพียงร้อยละ 1-3 จากการศึกษา meta-analysis³⁵ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ mastectomy เมื่อติดตามต่อเนื่อง 80 เดือน พบว่า local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 1.4 โดยอาจจะเกิดขึ้นที่ตำแหน่งเดิมเป็น invasive breast cancer หรืออาจมี distance metastasis ซึ่ง DCIS นั้นมี overall survival ที่ 10 ปีนั้นอยู่ที่มากกว่าร้อยละ 98^{36,37}

นอกจากนี้ยังวิธีการผ่าตัดเพื่อให้ผู้ป่วยยังคงสามารถมีเต้านมอยู่ คือ การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ (mastectomy with breast reconstruction) ซึ่งการผ่าตัด breast reconstruction นั้นมีหลากหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดโดยยังอนุรักษ์ผิวหนังเต้านมเอาไว้ (skin sparing mastectomy; SSM) หรือการ



รูปที่ 2 แสดงการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy)

ผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดโดยยังอนุรักษ์ผิวหนัง หัวนม และลานหัวนมเอาไว้ (nipple sparing mastectomy; NSM) ทั้งนี้เพื่อให้ยังเหลือโครงเต้านมเดิมไว้เพื่อทำ breast reconstruction แก่ผู้ป่วย โดยมีการศึกษาของ Carlson GW และคณะ³⁸ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย DCIS ได้ทำการผ่าตัดแบบ SSM เมื่อติดตามต่อเนื่องไป 82 เดือน พบว่า local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 3.1 และเมื่อติดตามต่อเนื่องไป 3.5 ปี ถึง 10 ปี พบว่า local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 0-4 ส่วนการผ่าตัดแบบ NSM จะต้องประเมินความเสี่ยงในการที่จะมีโอกาสที่มีเซลล์มะเร็งอยู่ที่หัวนมและลานหัวนม (nipple involvement) ซึ่งมีหลายการศึกษาที่บ่งบอกถึงความเสี่ยงในการที่จะมี nipple involvement³⁹⁻⁴³ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับ local recurrence ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ NSM นั้นยังมีอยู่ไม่มากนัก จากการศึกษาของ Petit และคณะ⁴⁴ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย 158 รายที่ได้รับการผ่าตัดแบบ NSM และทำการฉายรังสีรักษาในขณะผ่าตัด (intraoperative radiation) ที่บริเวณหัวนมที่ทำการอนุรักษ์เอาไว้ เมื่อติดตามต่อเนื่อง 5 ปี พบว่า local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 5 และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่หัวนม (nipple areolar complex recurrence) อยู่ที่ร้อยละ 2.9 นอกจากนี้จากการศึกษาของ MD

Anderson Cancer Center (MDACC)⁴⁵ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ NSM พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนของหัวนมและลานหัวนมที่อนุรักษ์เอาไว้อยู่ที่ร้อยละ 30, มีภาวะแทรกซ้อนของผิวหนังเนื้อเยื่อที่นำมาเสริมสร้างใหม่ (skin flap) อยู่ที่ร้อยละ 11 และพบว่าต้องมาผ่าตัดเอาหัวนมและลานหัวนมที่อนุรักษ์ไว้ออกเนื่องจากยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ที่ร้อยละ 12

2. การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (axilla management)

ผู้ป่วย DCIS มีโอกาสที่จะแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองน้อย ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ แต่จะมีข้อบ่งชี้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ mastectomy หรือในรายที่สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมี invasive breast cancer ร่วมอยู่ด้วย เช่น ผู้ป่วยได้รับการเจาะชิ้นเนื้อ (core needle biopsy; CNB) แล้วพบว่าเป็น DCIS แต่มีลักษณะพยาธิวิทยาเป็นแบบ high grade DCIS, comedo-necrosis, microinvasion ร่วมด้วย หรือผู้ป่วยมีก้อนที่เต้านม เป็นต้น การวินิจฉัย DCIS ด้วย core needle biopsy จะพบว่าเมื่อได้รับการผ่าตัดมะเร็งแล้วนั้น ผลชิ้นเนื้ออาจมี invasive breast

cancer ร่วมอยู่ร้อยละ 20⁴⁶ ด้วยเหตุนี้ในกลุ่มคนไข้ ดังที่กล่าวมาข้างต้น แนะนำให้ผู้ป่วยควรได้รับ axilla management ด้วยวิธีการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบ เซนทิเนล (sentinel lymph node biopsy; SLNB)

ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (risk factor of local recurrence)

ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ เช่น ขอบเขตของการผ่าตัด อายุของผู้ป่วย วิธีการตรวจพบ มะเร็ง ลักษณะทางพยาธิวิทยา และตัวชี้วัดทางชีวภาพ ของมะเร็ง เป็นต้น เป็นสิ่งที่จะต้องคำนึงถึงเสมอ เนื่องจากจะส่งผลต่อ local recurrence ที่แตกต่างกัน และมีผลต่อการเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะสมกับ ผู้ป่วยแต่ละราย

ขอบเขตของการผ่าตัด (margin status)

ขอบเขตของการผ่าตัด (margin status) มีผลต่อ local recurrence โดยมีการศึกษา⁴⁷ ที่ทำ การศึกษาในผู้ป่วย DCIS ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว เทียบการได้รับการฉายรังสีรักษา หลังการผ่าตัดร่วมด้วย โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด แบบ BCS เพียงอย่างเดียวที่มีขอบเขตการผ่าตัด ที่น้อยกว่า 1 มิลลิเมตร, 1-9 มิลลิเมตร และ 10 มิลลิเมตร พบว่า local recurrence ที่ 8 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 58, ร้อยละ 20 และร้อยละ 3 ตามลำดับ แต่ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉาย รังสีรักษา พบว่า local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 30, ร้อยละ 12 และร้อยละ 4 ตามลำดับ และเมื่อติดตาม ต่อเนื่อง 12 ปี พบว่า local recurrence ของกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว เทียบกับ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีรักษา โดยที่ มีขอบเขตการผ่าตัดที่ 10 มิลลิเมตร อยู่ที่ร้อยละ 14 กับร้อยละ 2.5 ตามลำดับ และจากการศึกษาของ ECOG³² เปรียบเทียบระหว่างขอบเขตการผ่าตัดที่

10 มิลลิเมตรเทียบกับ 3-10 มิลลิเมตร พบว่าไม่มี ความแตกต่างใน local recurrence ที่ 5 ปี และจาก การศึกษา meta-analysis⁴⁸ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย 4,660 รายที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการ ฉายรังสีรักษา เมื่อเทียบ negative margin กับ positive margin จะพบว่ามีความเสี่ยงสัมพัทธ์ของ การกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็ง (relative risk of IBRT) 0.36 และหาก margin มากกว่า 2 มิลลิเมตร เมื่อ เทียบกับ margin น้อยกว่า 2 มิลลิเมตร จะมี relative risk of IBRT 0.53 แต่หาก margin 1 มิลลิเมตรจะมี relative risk of IBRT 2.89 เมื่อเทียบ กับ margin มากกว่า 5 มิลลิเมตร และหาก margin 2 มิลลิเมตรจะมี relative risk of IBRT 1.56 เมื่อ เทียบกับ margin มากกว่า 5 มิลลิเมตร ซึ่งการศึกษา นี้จึงสรุปได้ว่าขอบเขตของการผ่าตัดนั้นมีผลต่อ local recurrence แต่ยังไม่มีความชัดเจนที่แน่ชัดว่าการที่ ขอบเขตการผ่าตัดมากกว่า 2 มิลลิเมตรจะช่วยลด local recurrence

อายุ (age)

มีการศึกษาแบบ randomized control trial^{12-14,22,25,49-50} ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษาในผู้ป่วยที่อายุน้อย จะมีโอกาสเกิด local recurrence ได้สูง จากการ ศึกษา SweDCIS trial และ UK/ANZ trial^{13,14} พบ ว่าผู้ป่วยอายุน้อยหากได้รับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียวไม่ได้มีความเกี่ยวข้องกับ local recurrence แต่หากเป็นผู้ป่วยสูงอายุหากได้รับการ ฉายรังสีรักษาร่วมด้วย จะได้ประโยชน์เพิ่มมากขึ้น กว่าผู้ป่วยอายุน้อย และจากการศึกษา meta-analysis ของ EBCTCG¹⁹ พบว่าการฉายรังสีรักษานั้นช่วย ลด IBTR ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีเมื่อเทียบ กับผู้ป่วยอายุน้อย และเมื่อเทียบดูที่อายุที่แตกต่าง กัน ก็พบว่า local recurrence จะลดลงเมื่ออายุของ

ผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น

วิธีการตรวจพบมะเร็ง (method of detection)

การศึกษาของ MDACC²² ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย DCIS พบว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปีจะตรวจพบมะเร็งจากการคลำพบถึงร้อยละ 56.1 แต่หากผู้ป่วยอายุมากกว่า 40 ปีจะตรวจพบมะเร็งจากการคลำพบแค่เพียงร้อยละ 14 จากการศึกษาของ SEER⁵¹ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย DCIS พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจพบมะเร็งเริ่มต้นจากการคลำพบจะมี local recurrence มากกว่าการตรวจพบมะเร็งจากความผิดปกติของ mammography และอัตราการเสียชีวิต (breast cancer mortality) ที่ 10 ปีในผู้ป่วยที่อายุ 40 ปีที่ได้รับการตรวจพบมะเร็งจากการคลำพบนั้นอยู่ที่ร้อยละ 2.5

ลักษณะทางพยาธิวิทยา (pathological finding)

ลักษณะทางพยาธิวิทยา (pathological finding) ของ DCIS นั้นก็มีความสำคัญ โดยพบว่าถ้ามี comedo-necrosis, high grade ร่วมกับมีมะเร็งขนาดใหญ่ หากได้รับการผ่าตัดแบบ BCS เพียงอย่างเดียว หรือได้รับการฉายรังสีรักษาพร้อมด้วยนั้น จะมี local recurrence ได้สูงกว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาในแบบอื่น และจากการศึกษาของ EORTC 10853¹² พบว่า local recurrence ที่ 10 ปีจะสูงขึ้นโดยมีความเกี่ยวข้องกับลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เป็น high grade หรือ intermediate grade และมี comedo-necrosis นอกจากนี้ยังพบว่ามีหลายการศึกษา^{22,51-52} ที่บ่งบอกว่าขนาดของมะเร็งก็มีผลต่อ local recurrence แต่อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษา⁵³ ก็บ่งบอกว่าขนาดของมะเร็งนั้นอาจไม่มีความเกี่ยวข้องกับ local recurrence เช่นกัน

ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker)

ปัจจุบันตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) ที่นิยมใช้นั้น ได้แก่ ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor) ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor) ตัวรับเฮอร์ทู (HER-2 receptor) และค่าการแบ่งตัวของเซลล์ (Ki-67) ซึ่งจากการศึกษาของ NSABP B-24⁵⁴ พบว่าในผู้ป่วย DCIS ที่มีตัวรับฮอร์โมน หากผู้ป่วยได้รับยาต้านฮอร์โมน tamoxifen จะช่วยลด local recurrence ลง นอกจากนี้ยังมี biomarker อื่นแต่ไม่ค่อยเป็นที่นิยม เช่น p16, COX-2 และ p53 ซึ่งพบว่าหาก biomarker มีค่าเป็นบวก จะพบว่ามี local recurrence มากกว่าในผู้ป่วยที่มี biomarker เป็นลบ⁵⁵ นอกจากนี้ปัจจุบันยังมีการส่งตรวจ oncotype Dx DCIS recurrence score เพื่อคาดการณ์โอกาส local recurrence และโอกาสได้ประโยชน์จากการฉายรังสีรักษา ซึ่งมีการศึกษาของ Rakovith และคณะ⁵⁵ ทำการศึกษาผู้ป่วย DCIS และไม่ได้รับการฉายรังสีรักษา เมื่อตรวจ oncotype Dx พบว่า DCIS score ต่ำจะมี local recurrence น้อยกว่า DCIS score ที่สูงและปานกลาง

สรุป

แนวทางการรักษาด้วยการผ่าตัดในมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามสามารถแบ่งการพิจารณาผ่าตัดออกเป็น 2 ส่วน คือ การผ่าตัดที่ตัวเต้านม และการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองของรักแร้ โดยในส่วนของ การผ่าตัดเต้านมนั้นมีหลายวิธี เช่น การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมร่วมกับการฉายรังสีรักษา การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด และการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ ซึ่งพบว่าในแต่ละวิธีการผ่าตัดนั้น มีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน และในส่วนของ การผ่าตัด

ต่อมน้ำเหลืองของรักแร้ นั้น พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามนั้นมีโอกาสที่มะเร็งจะแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองน้อย ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองของรักแร้ แต่จะมีข้อบ่งชี้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ mastectomy หรือในรายที่สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมี invasive breast cancer ร่วมอยู่ด้วย อาจแนะนำให้ผู้ป่วยรับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบเซนทิเนลร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Ernster VL, Barclay J. Increase in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;151-156
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30
3. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996;275:913-918.
4. SEER Cancer Statistics review, 1975-2009. National Cancer Institute, 2012 Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/.
5. Virnig BA, Wang SY, Shamilyan T, et al. Ductal carcinoma in situ: risk factor and impact of screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;113-116.
6. Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic pathologic correlations. *Eur J Radiol* 2005;54:55-61.
7. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004;292:2735-2742.
8. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;223:830-849.
9. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485-492.
10. Schouten van der Velden AP, Schlooz-Vries MS, Boetes C, et al. Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. *Am J Surg* 2009;198:262-269.
11. Wapnir II, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488.
12. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten years results of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381-3387.
13. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-29.
14. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the

- breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247-1252.
15. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1581-1586.
 16. 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.
 17. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomized trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536-543.
 18. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.
 19. Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;:162-177.
 20. McCormick BW, Moughan J, Hudis C, et al. Low risk breast ductal carcinoma in situ (DCIS): results from the Radiation therapy oncology group 9804 phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:S5.
 21. Halasz LM, Sreedhara M, Chen YH, et al. Improved outcomes of breast conserving therapy for patients with ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e581-e586.
 22. Alvarado R, Lari SA, Roses RE, et al. Biology, treatment, and outcome in very young and older women with DCIS. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3777-3784
 23. Turaka A, Freedman GM, Li T, et al. Young age is not associated with increased local recurrence for DCIS treated by breast conserving surgery and radiation. *J Surg Oncol* 2009;100:25-31.
 24. Rodrigues N, Carter D, Dillon D, et al. Correlation of clinical and pathologic features with outcome in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast conserving surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1331-1335.
 25. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Long-term outcome after breast conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005;103:1137-1146.
 26. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, et al. Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2011;117:54-62.
 27. Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6:557-565.
 28. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, et al. Radiation induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetry constraints. *Radiother Oncol* 2012;103:133-142.
 29. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S, et al. The management of ductal carcinoma in situ in North America and Europe. Results of a survey. *Cancer* 2004;101:1958-1967.
 30. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al.

- Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1031-1036.
31. Wong JS, Chen YH, Gadd MA, et al. Eight years update of a prospective study of wide excision alone for small low or intermediate grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat* 2013(Epub ahead of print)
 32. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319-5324.
 33. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast, *J Natl Cancer Inst* 2013;105(10):701-710.
 34. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, et al. Fifteen-year results of breast conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996;14:754-763.
 35. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999;85:616-628.
 36. Owen D, Tyldesley S, Alexander c, et al. Outcomes in patients treated with mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):e129-e134.
 37. Kelley L, Silverstein M, Guerra L. Analyzing the risk of recurrence after mastectomy for DCIS: a new use for the USC/Van Nuys prognostic index. *Ann Surg Oncol* 2011;18:459-462.
 38. Carlson GW, Page A, Johnson E, et al. Local recurrence of ductal carcinoma in situ after skin sparing mastectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:1074-1078;discussion 8-80.
 39. Morimoto T, Komaki K, Inui K, et al. Involvement of nipple and areola in early breast cancer. *Cancer* 1985;55:2459-63.
 40. Luttages J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A Study on whole organ section. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:481-7.
 41. Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, et al. Nipple areola complex preservation; predictive factors of neoplastic nipple areola complex invasion. *Ann Plast Surg* 2005;55:240-4
 42. Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. *EUR J Surg Oncol* 1998;24:15-6.
 43. Rattadilok C, Chirappapha P, Rattadilok P. Nipple sparing mastectomy in breast cancer patients. *Thai J Surg* 2020;41:65-78.
 44. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Risk factors associated with recurrence after nipple sparing mastectomy for invasive and intraepithelial neoplasia. *Ann Oncol* 2012;23(8):2053-2058.
 45. Wagner JL, Fearmonti R, Hunt KK, et al. Prospective evaluation of the nipple areolar complex sparing mastectomy for risk reduction and for early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1137-1144.
 46. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 2001;218:497-502.
 47. Macdonald HR, Silverstein MJ, Lee LA, et al. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Amm J Surg* 2006;192(4): 420-422.

48. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27:1615-1620
49. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-452.
50. Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, de Lafontan B, et al. Breast conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French cancer centers experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:868-879.
51. Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated by lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1692-1702.
52. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br J Cancer* 2010;103:94-100.
53. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast project (NSABP) eight years update of protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86:429-438.
54. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduced subsequent breast cancer in women with estrogen receptor positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012;30:1268-1273.
55. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:627-637.

แนวทางการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น Surgical management of early breast cancer

ชญาบุญม รัตติฉล
รศ. จักรมงคลวัฒน์

บทนำ

มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น (early breast cancer; EBC) คือ มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีขนาดของก้อนมะเร็งขนาดเล็ก อาจมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองเล็กน้อย แต่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ หรือ คือ มะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะที่ 1A, 1B, 2A, 2B และ 3A¹ โดยแนวทางในการคัดกรองและการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมนั้น คือ การทำเอกซเรย์เต้านม (mammogram) ร่วมกับการทำอัลตราซาวด์เต้านม (breast ultrasonography) ซึ่งพบว่าการทำ mammogram นี้ช่วยทำให้สามารถวินิจฉัยมะเร็งเต้านมได้เร็วขึ้น และลดอัตราการตายของมะเร็งเต้านมด้วย² โดยพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตของมะเร็งเต้านมได้ประมาณร้อยละ 20³ จาก 7 การศึกษาในประเทศสวีเดนที่พบว่าการคัดกรองเต้านมด้วยการทำ mammogram จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 44⁴ ด้วยเหตุนี้ตาม American cancer society⁵ แนะนำให้เริ่มทำการคัดกรองมะเร็งเต้านมที่อายุ 40 ปี และมีการศึกษาในปี 2004 พบว่าการคัดกรองด้วย mammogram จะทำให้เราพบมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะเริ่มต้น โดยได้ทำการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยตั้งแต่อายุ 40 ปี พบว่าสามารถวินิจฉัยโรคได้เร็วขึ้นถึงร้อยละ 82

การประเมินพยาธิสภาพและระยะของโรคมะเร็งก่อนการผ่าตัดมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

ก่อนการผ่าตัดเราควรทำการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมให้แก่ผู้ป่วยด้วยการทำ triple assessment ให้ครบถ้วน โดยวิธีการวินิจฉัยทางรังสีวิทยา คือ การทำ mammogram และ breast ultrasonography

ซึ่งพบว่า mammogram นั้นทำเพื่อการประเมินระยะของโรคมะเร็งก่อนการผ่าตัด เพื่อดูว่าก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าใด และมีรอยโรคอื่นที่นอกเหนือมะเร็งหรือไม่ และสามารถผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS) ได้หรือไม่ นอกจากนี้ยังมีการวินิจฉัยทางรังสีวิทยาด้วยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเต้านม (magnetic resonance imaging; MRI) โดยจากการศึกษาพบว่าการทำ MRI ก่อนผ่าตัดสามารถช่วยประเมินรอยโรคผิดปกติเพิ่มเติมในเต้านมข้างเดิมถึงร้อยละ 13-31⁶⁻¹⁵ และทำให้การผ่าตัดแบบ BCS ต้องผ่าตัดกว้างมากขึ้นถึงร้อยละ 3-14 รวมไปถึงทำให้เปลี่ยนแปลงวิธีการผ่าตัดจากการผ่าตัดแบบ BCS เป็นการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) ถึงร้อยละ 25^{11,15-16} แต่อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามเรื่องการกลับมาเป็นซ้ำเฉพาะที่ของมะเร็ง (local recurrence) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ตามปกติ นั้น พบเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น ถึงแม้จะมีรอยโรคที่ผิดปกติที่เห็นจากการทำ MRI เพิ่มเติม จากการศึกษาของ Fischer U และคณะ¹⁷ พบว่า local recurrence ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ตามความผิดปกติที่พบในการวินิจฉัยทางรังสีวิทยาปกติ มี local recurrence อยู่ถึงร้อยละ 6.8 แต่หากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ตามความผิดปกติของ MRI จะมี local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 1.2 และจากการศึกษาของ Solin LJ และคณะ¹⁸ พบว่าการทำ MRI เพื่อประเมินก่อนผ่าตัดนั้น ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับผลการรักษา แต่ก็มีบางการศึกษาแนะนำให้ทำ MRI มีประโยชน์เพื่อดูรอยโรคที่ผิดปกติ

ในด้านนมฝั่งตรงข้าม โดยพบว่าจากการศึกษาของ American College of Radiology Imaging Network (ACRIN)19 พบว่าการทำ MRI จะทำให้สามารถพบรอยโรคผิดปกติเพิ่มเติมในเต้านมฝั่งตรงข้ามถึงร้อยละ 3.1 แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันนี้ก็ยังไม่มีความชัดเจนหรือข้อสรุปชัดเจนว่าควรทำ MRI เพื่อประเมินก่อนผ่าตัดหรือไม่ แต่พบเพียงว่าการทำ MRI ก่อนผ่าตัดนั้นช่วยเพิ่มอัตราการผ่าตัดสำเร็จไม่มีรอยโรคหลงเหลือ และลดโอกาสที่ต้องมาผ่าตัดเพิ่มเติมในครั้งถัดไปได้

แนวทางการเลือกวิธีการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

การเลือกวิธีการผ่าตัดนั้น เริ่มต้นจากการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด เพื่อใช้ในการประกอบการตัดสินใจในการเลือกวิธีการผ่าตัดให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วย²⁰ โดยวิธีการผ่าตัดในผู้ป่วย EBC สามารถแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ การผ่าตัดเต้านมและการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ซึ่งการผ่าตัดที่เต้านมนั้น เราสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ การผ่าตัดเต้านมแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS) ร่วมกับการฉายรังสีรักษา และการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) จากการศึกษาที่เป็น randomized control trial พบว่าวิธีการผ่าตัดทั้ง 2 วิธีนี้ มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival) และ local recurrence ไม่แตกต่างกัน

การผ่าตัดเต้านม (breast management)

1. การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS)

การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS) เป็นการผ่าตัดเอามะเร็งและเนื้อเยื่อโดยรอบออก โดยยังคงเก็บเต้านมส่วนอื่น ๆ

เอาไว้ ซึ่งจาก NCCN guideline 2022 การผ่าตัดแบบ BCS มีข้อห้ามโดยสิ้นเชิง (absolute contraindication) คือ ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์ในไตรมาสที่หนึ่ง (first trimester pregnancy) ผู้ป่วยไม่สามารถฉายรังสีรักษาได้ ผู้ป่วยที่มีลักษณะหินปูนมะเร็งกระจายทั่วทั้งเต้านม (diffuse malignant microcalcification) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแล้วแต่ยังคงมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ที่ขอบเขตของการผ่าตัด (diffuse positive pathologic margin) หรือผู้ป่วยมีรอยโรคที่มีลักษณะกระจายไม่สามารถที่จะผ่าตัดให้ขอบเขตของมะเร็งหมดโดยที่ยังคงซึ่งความสวยงามอยู่ได้ และผู้ป่วยที่มีภาวะ homozygous ATM mutation

วิธีการผ่าตัดแบบ BCS เหมาะกับผู้ป่วย EBC ซึ่งมีขนาดเล็ก และอาจไม่สามารถตรวจพบด้วยการคลำ ในกรณีนี้ก่อนทำการผ่าตัด ต้องระบุตำแหน่งของก้อนเนื้อด้วยการทำ breast ultrasonography หรือการใช้เข็มปักเพื่อระบุตำแหน่ง (needle localization) ซึ่งจะช่วยให้ศัลยแพทย์ระบุตำแหน่งของมะเร็งได้ระหว่างผ่าตัด และผ่าตัดได้ขอบเขตชัดเจน จากการศึกษาของ Layeequr RR และคณะ²¹ ในผู้ป่วย 45 ราย พบว่าการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการใช้เข็มปักระบุตำแหน่งไว้นั้น จะช่วยลดปริมาณการสูญเสียเนื้อเต้านมโดยรอบ โดยที่สามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมด นอกจากนี้ยังมีวิธีการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการระบุตำแหน่งก้อนมะเร็งด้วยความเย็น (cryo-assisted excision)²²⁻²⁴ คือ ทำการผ่าตัดโดยใช้ breast ultrasonography หรือ needle localization เพื่อระบุตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และใส่อุปกรณ์ที่ให้ความเย็นสูงเข้าไปที่ก้อนมะเร็งและปล่อยความเย็นสูง เพื่อให้เซลล์มะเร็งถูกแช่ด้วยความเย็น และผ่าตัดก้อนมะเร็งออกมาตามตำแหน่งนั้น ซึ่งยังไม่เป็นที่นิยมนัก เนื่องจากพบว่าความเย็นอาจทำให้การแปลผลทางพยาธิวิทยายากขึ้น²⁴

ตำแหน่งของแผลผ่าตัดของการผ่าตัดแบบ BCS นั้น ส่วนใหญ่จะคำนึงถึงตำแหน่งที่สามารถผ่าตัดมะเร็งออกให้หมด และยังคงไว้ซึ่งความสวยงามของเต้านม และหากต้องมาผ่าตัดซ้ำด้วยการผ่าตัดแบบ mastectomy ก็สามารถที่จะนำออกด้วยได้ หากก้อนมะเร็งนั้นอยู่ชิดผิวหนัง แนะนำให้ตัดผิวหนังบริเวณนั้นออกด้วยในส่วนของรอยเจาะชั้นเนื้อ เพื่อส่งตรวจวินิจฉัยนั้น หากเป็นการเจาะชั้นเนื้อโดยตรง โดยที่ไม่ได้ใส่เข็มนำ (co-axial) ร่วมด้วย มีการศึกษาพบว่า ตามแนวรอยเข็มนั้นสามารถมีเซลล์มะเร็งติดตามมาได้ถึงร้อยละ 32²⁵ แต่พบว่า local recurrence ตรงตำแหน่งรอยเจาะชั้นเนื้อนั้นมีเพียงร้อยละ 1 จึงมีการแนะนำว่าเวลาทำการผ่าตัดอาจจะต้องผ่าตัดเอารอยเจาะชั้นเนื้อออกด้วย แต่อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Fitzal F และคณะ²⁶ ในผู้ป่วย EBC ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ BCS ร่วมกับการฉายรังสีรักษา เปรียบเทียบกรณีที่ทำตัดเอารอยเจาะชั้นเนื้อออก กับกรณีที่ไม่ได้ผ่าตัดเอารอยเจาะชั้นเนื้อออก เมื่อติดตามต่อเนื่องไป 70 เดือน พบว่า local recurrence บริเวณที่เจาะชั้นเนื้อนั้นไม่แตกต่างกัน ซึ่งอาจเพราะเซลล์มะเร็งถูกทำลายด้วยการฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัดแล้ว แต่ในทางกลับกันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ mastectomy แต่ไม่ได้รับการฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัด พบว่ามี local recurrence ในตำแหน่งรอยเจาะชั้นเนื้อได้ถึงร้อยละ 27²⁷ จึงแนะนำว่าหากผู้ป่วยไม่มีแผนฉายรังสีรักษา แนะนำให้ทำการตัดเอารอยเจาะชั้นเนื้อออกด้วย

การผ่าตัดก้อนมะเร็งออกนั้น ควรผ่าตัดก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อเต้านมโดยรอบออก และหลังจากผ่าตัดก้อนเนื้อออกมาแล้ว ควรทำสัญลักษณ์เพื่อบ่งบอกด้านแต่ละด้านของก้อนเนื้อที่ตัดออกมาให้พยาธิแพทย์ทราบ เพื่อให้พยาธิแพทย์ตรวจดูบริเวณขอบของชั้นเนื้อ ซึ่งหากพบว่ายังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลือ

อยู่ที่ขอบด้านใด ศัลยแพทย์จะได้ทำการผ่าตัดขอบด้านดังกล่าวเพิ่มเติมได้อย่างถูกต้อง เพื่อลดปริมาณเนื้อเต้านมที่ต้องสูญเสียเพิ่มเติมในด้านอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้อง²⁸ และเมื่อทำการผ่าตัดเสร็จแนะนำให้วางคลิป (surgical clip) ไว้ที่ขอบเขตของก้อนมะเร็งเดิมเพื่อประโยชน์ในการฉายรังสีรักษาในภายหลัง เมื่อทำการผ่าตัดเรียบร้อยแล้ว พยาธิแพทย์จะทำการตรวจชั้นเนื้อ จากการศึกษาของ Wazer DE และคณะ²⁹ แนะนำให้ขอบเขตของการผ่าตัดต้องมีความห่างของมะเร็งกับขอบเขตโดยรอบอย่างน้อย 2 มิลลิเมตร ถึงจะเรียกว่าเป็นการผ่าตัดมะเร็งออกหมดแล้ว (margin free) แต่จาก National Surgical Adjuvant Breast and bowel Project (NSABP) แนะนำว่าหากไม่มีเซลล์มะเร็งหลงเหลือบริเวณขอบเขตที่ผ่าตัดแล้ว (ink free) ก็ถือว่าเป็น margin free แล้ว และหากพบว่าเมื่อตรวจชั้นเนื้อที่ทำการผ่าตัดแล้ว พบว่ายังมีมะเร็งหลงเหลืออยู่ที่ขอบของชั้นเนื้อก็สามารถที่จะทำการผ่าตัดแบบ BCS ซ้ำได้อีกโดยที่ไม่ได้มีผลต่อ local recurrence จากการศึกษาของ O'Donnell ME และคณะ³⁰ พบว่าเมื่อตรวจชั้นเนื้อที่ทำการผ่าตัดแล้วพบว่ายังมีมะเร็งหลงเหลืออยู่ เมื่อผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ mastectomy จะพบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะยังคงมีมะเร็งหลงเหลืออยู่จริง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่พบว่าชั้นเนื้อที่ทำการผ่าตัดแบบ BCS ยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ในหลายขอบเขต

2. การผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม (breast conserving surgery; BCS) ร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมทดแทน

ในกรณีที่ผ่าตัดแบบ BCS และโพรงในเนื้อเต้านมหลังจากนำก้อนเนื้อออกมีขนาดไม่กว้างนัก ศัลยแพทย์สามารถเย็บปิดผิวหนังได้เลย จากการศึกษาในอดีต³¹ พบว่าหลังการผ่าตัดตัวก้อนออก และ

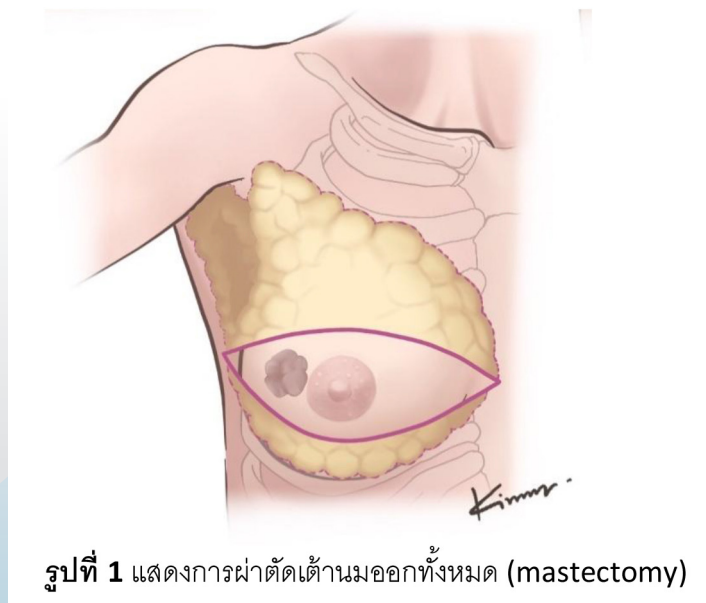
ทำการเย็บปิดชั้นผิวหนังโดยไม่ต้องทำการเย็บปิดโพรงที่ผ่าตัด พบว่าจะมีน้ำเหลืองเข้ามาแทนที่เนื้อเต้านมที่ถูกผ่าตัดออกไป (seroma) ซึ่งจะทำให้ทรงของเต้านมยังคงรูปอยู่ได้ และเมื่อทำการรักษาด้วยการฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัด เต้านมของผู้ป่วยก็ยังคงซึ่งความสวยงามอยู่ แต่จากการศึกษาในปัจจุบัน³² มีการสนับสนุนว่าหากโพรงการผ่าตัดกว้างอาจแนะนำให้เย็บปิดโพรงที่ทำการผ่าตัด โดยทำการโยกเนื้อเต้านมข้างเคียงเข้ามาเพื่อปิดโพรงผ่าตัดดังกล่าวนี้ เพื่อที่จะลดโอกาสการผิดรูปของเต้านมหลังการผ่าตัดได้ ซึ่งปัจจุบันเทคนิคการผ่าตัดโยกเนื้อเยื่อเต้านมข้างเคียงเข้ามา (mammoplasty) นั้นมีหลากหลายวิธี³³ ขึ้นอยู่กับขนาดของโพรงผ่าตัด ลักษณะเนื้อเยื่อเต้านมของผู้ป่วย ขนาดของเต้านม รวมไปถึงความหย่อนคล้อยของเต้านม และจากการศึกษาของ Indelicato D และคณะ³⁴ พบว่าทั้ง 2 วิธีนี้ มี local recurrence ไม่ความแตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตาม หากขนาดของมะเร็งมีขนาดใหญ่ และผู้ป่วยต้องการที่จะผ่าตัดแบบ BCS ก็แนะนำให้

การรักษาเสริมด้วยยาก่อนผ่าตัด (neoadjuvant treatment) เพื่อลดขนาดของมะเร็งลงก่อน และลดโอกาสเต้านมของผู้ป่วยผิดรูปได้

3. การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy)

3.1 การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy)

การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) ถือเป็นวิธีการรักษา EBC ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการผ่าตัดแบบ BCS ซึ่งพบว่า overall survival ของทั้ง 2 วิธีนั้นไม่มีความแตกต่างกัน ข้อดีของการผ่าตัดแบบ mastectomy ในผู้ป่วย EBC คือผู้ป่วยไม่ต้องได้รับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่มีความวิตกกังวลและไม่อยากที่จะได้รับการฉายรังสีรักษาหลังผ่าตัด โดยวิธีการผ่าตัดแบบ mastectomy มีหลักการ คือผ่าตัดเนื้อเต้านมออกทั้งหมด (รูปที่ 1) โดยแนวแผลผ่าตัดขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และสามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้ทั้งหมด รวมไปถึงรอยแผลเจาะตรวจชิ้นเนื้อเดิม และสามารถที่จะผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ได้



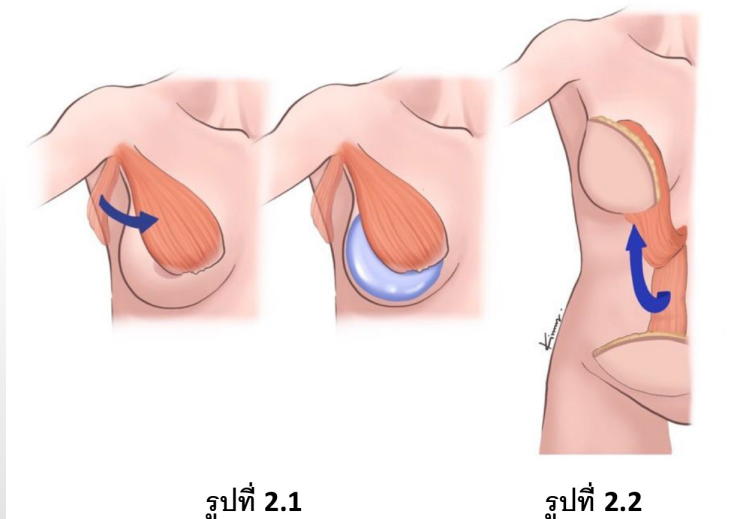
รูปที่ 1 แสดงการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy)

3.2 การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ (mastectomy with breast reconstruction)

ในกรณีที่ผู้ป่วย EBC ที่ยังต้องการมีเต้านมอยู่ แต่มีข้อห้ามในการผ่าตัดแบบ BCS หรือผู้ป่วยมีความวิตกกังวลเรื่องการฉายรังสีรักษา เราก็สามารถทำการผ่าตัดแบบ mastectomy with breast reconstruction ให้แก่ผู้ป่วยด้วยได้ (รูปที่ 2) ซึ่งสามารถแบ่งวิธีการผ่าตัดแบบ mastectomy with breast reconstruction เป็น 2 วิธี คือ การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดโดยที่ยังอนุรักษ์ผิวหนังเต้านมเอาไว้ (skin sparing mastectomy; SSM) และการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดโดยที่ยังอนุรักษ์ผิวหนังเต้านม หัวนมและลานหัวนมเอาไว้ (nipple sparing mastectomy; NSM)

การผ่าตัดแบบ SSM คือ การผ่าตัดเต้านม หัวนมและลานหัวนม (nipple-areolar complex; NAC) ออกทั้งหมด โดยที่ยังเหลือผิวหนังของเต้านม

และยังเหลือโครงร่างของเต้านม เพื่อทำการเสริมสร้างเต้านมใหม่ให้แก่ผู้ป่วย โดยส่วนใหญ่ตำแหน่งการลงแผลจะลงที่บริเวณรอบลานหัวนม ส่วนการผ่าตัดแบบ NSM คือ การผ่าตัดเอาเนื้อเต้านมออกทั้งหมด โดยที่ยังอนุรักษ์ NAC และผิวหนังของเต้านมอยู่ เพื่อทำการเสริมสร้างเต้านมใหม่ให้แก่ผู้ป่วยได้ด้วยการใช้ถุงเต้านมเทียม (prosthesis) หรือใช้เนื้อเยื่อกล้ามเนื้อของผู้ป่วยเอง (autologous flap) เป็นต้น โดยส่วนใหญ่ตำแหน่งการลงแผลมีหลากหลายวิธี แต่ตำแหน่งของแผลควรจะสามารถที่จะผ่าตัดเลาะเนื้อเต้านมออกได้ทั้งหมด และเลาะเนื้อเยื่อหน้านมใต้หัวนมได้อย่างสะดวก Chirappapha และคณะ³⁵ ได้รายงานรูปแบบของแผลผ่าตัดที่มีที่ใช้ 6 แบบ และแนะนำว่าแผลผ่าตัดแบบ superolateral radial incision นั้นเป็นแผลผ่าตัดที่สามารถเลาะเนื้อเต้านมออกได้หมด และมีผลต่อการขาดเลือดของ NAC น้อย รวมไปถึงยังสามารถทำการผ่าตัดเลาะเนื้อเยื่อใต้หัวนมและลานหัวนม (retroareolar) รวม



รูปที่ 2 แสดงการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดร่วมกับการเสริมสร้างเต้านมใหม่ด้วยเนื้อเยื่อตนเอง (mastectomy with breast reconstruction by autologous flap);

รูปที่ 2.1 แสดง breast reconstruction with latissimus dorsi flap (LD flap),

รูปที่ 2.2 แสดง breast reconstruction with transverse rectus abdominis myocutaneous flap (TRAM flap)

ไปถึงสามารถผ่าตัดไล่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ได้ด้วย ซึ่งก่อนการผ่าตัดแบบ NSM จะต้องประเมินความเสี่ยงในการที่จะมีโอกาสที่มีเซลล์มะเร็งอยู่ที่หัวนมและลานหัวนม (nipple involvement) ซึ่งมีหลากหลายการศึกษาที่บ่งบอกถึงความเสี่ยงในการที่จะมีเซลล์มะเร็งอยู่ที่หัวนม (nipple involvement)³⁶⁻⁴⁰ ด้วยเหตุนี้จึงต้องมีการไล่เนื้อเยื่อ retroareolar ส่งตรวจว่ายังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลือหรือไม่ หากพบว่ายังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลือก็ต้องทำการตัด NAC ออกด้วย จากการศึกษาของ Lohsirawat และคณะ⁴¹ พบว่า sensitivity ของการส่งตรวจชิ้นเนื้อเยื่อ retroareolar อยู่ที่ร้อยละ 88.2 จากการศึกษาของ Simmons RM⁴² และการศึกษาของ Benediktsson KP และคณะ⁴³ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ NSM พบว่าหากมีการหลงเหลือเนื้อเยื่อท่อน้ำนมบริเวณใต้หัวนม จะเพิ่ม local recurrence ถึงร้อยละ 24 การผ่าตัดแบบ NSM มีภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดได้ เช่น ภาวะผิวหนังขาดเลือด (skin flap necrosis) ภาวะเลือดคั่ง (hematoma) ภาวะติดเชื้อ (infection) รวมไปถึงภาวะขาดเลือดของหัวนม (NAC necrosis) ซึ่งพบว่าภาวะขาดเลือดของหัวมนั้น พบได้ถึงร้อยละ 2-20⁴⁴ โดยอัตราการสูญเสีย NAC หลังการผ่าตัดอยู่ที่ร้อยละ 0.2-7.4^{35,45-50}

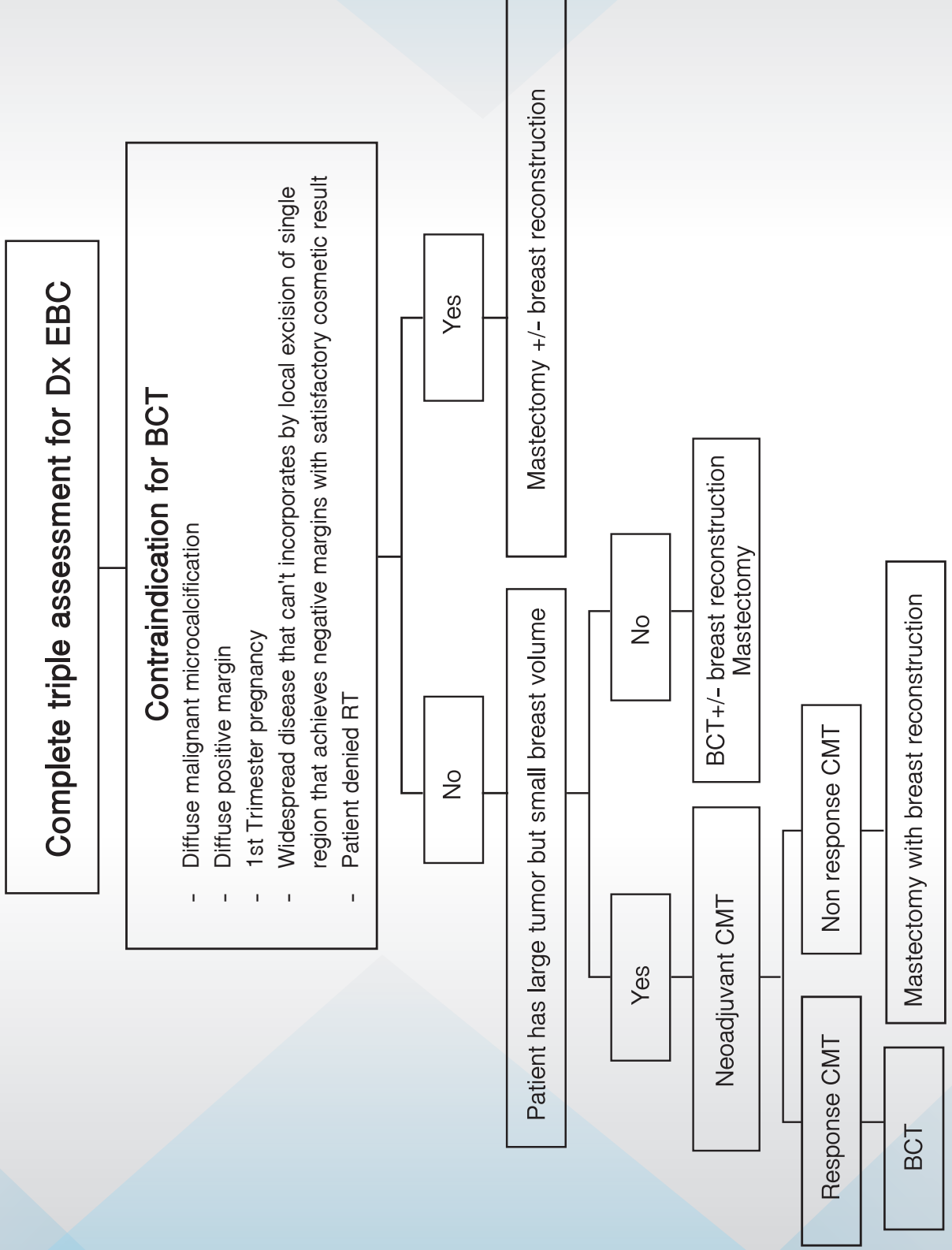
การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (axillary management)

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (axillary management) ในผู้ป่วย EBC นั้นมี 2 วิธี คือ การผ่าตัดไล่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกทั้งหมด (axillary lymph node dissection; ALND) และการผ่าตัดไล่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้แบบเซนทิเนล (sentinel lymph node biopsy; SLNB) ในอดีตมีเพียงแค่การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบ ALND แต่พบว่าในผู้ป่วย EBC มีโอกาสที่จะมีมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อม

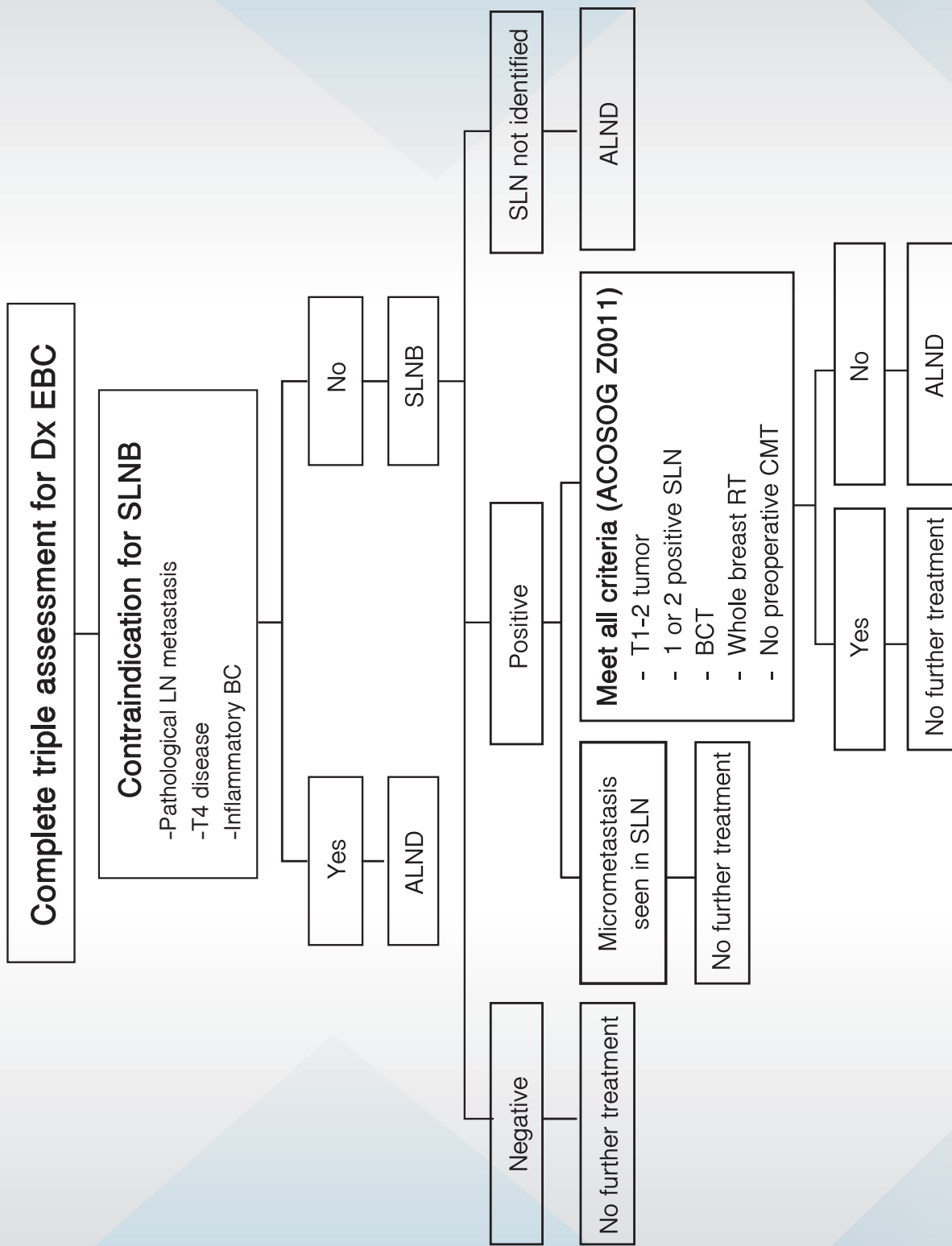
น้ำเหลืองเพียงร้อยละ 25 จึงทำให้มีการพัฒนาวิธีการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบ SLNB เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบ ALND จากการศึกษาของ IBCSG 23-01 trial⁵¹ พบว่าในกรณีที่ผู้ป่วย EBC และทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบ SLNB และพบว่ามี การแพร่กระจายเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองแบบ micrometastasis คือ มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งขนาด 0.02-0.2 มิลลิเมตร และทำการรักษา 2 แบบ คือทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบ ALND กับอีกกลุ่มไม่ทำการผ่าตัดไล่ต่อมน้ำเหลืองต่อ เมื่อเปรียบเทียบพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งในเรื่อง overall survival และระยะเวลาในการปลอดโรคมะเร็ง (disease free survival)

จากการศึกษาของ ACOSOG Z0011⁵² ในกรณีที่ผู้ป่วย EBC และทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบ SLNB แล้วพบว่ามี การแพร่กระจายเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองแบบ macrometastasis คือ มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งขนาดมากกว่า 0.2 มิลลิเมตร หากผู้ป่วย EBC มีขนาดของมะเร็งไม่เกิน 5 เซนติเมตร (T1-2) และมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 2 ต่อมน โดยที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ BCS และมีแผนต้องได้รับการฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัด และยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant therapy) ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวนี้สามารถที่จะละเว้นการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบ ALND ได้ โดยพบว่า disease-free survival (10yr DFS : SLNB 80.2%, ALND 78.2%) และ overall survival (10yr OS : SLNB 86.3%, ALND 83.6%) นั้นไม่แตกต่างกัน^{52,53}

Guideline surgical management of early breast cancer (breast management)



Guideline surgical management of early breast cancer (axilla management)



เอกสารอ้างอิง

1. Asgoe T, Yamoto H, Nemoto A, et al. A study on the definition of early breast cancer. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1988;89:84-90
2. Kopans DB. The most recent breast cancer screening controversy about whether mammographic screening benefits women at any age. Nonsense and nonscience. AJR Am J Roentgenol 2003;180:21-26
3. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, et al. The randomized trials of breast cancer screening: What have we learned? Radiol Clin North Am 2004;42:793-806.
4. Duffy SW, Tabar I, Chen HH, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. Cancer 2002;95:458-69
5. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer screening in the united state 2007: A review of current guidelines, practices and prospects. CA Cancer J Clin 2007; 57:90-104.
6. Orel SG, Hochman MG, Schnall MD. High resolution MR imaging of the breast: Clinical context Radiographics 1996;16:1385-1401.
7. Boetes C, Strijk SP, Holland R, et al. False negative MR imaging of malignant breast tumors. Eur Radiol 1997;7:1231-34.
8. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1997;169:417-24.
9. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: Effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology 1999;213:881-8.
10. Drew PJ, Chatterjee S, Turnbull LW, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the preoperative detection of multifocal breast cancer. Ann Surg Oncol 1999;6:599-603.
11. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. Cancer 2003;98:468-73.
12. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, et al. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. AJR Am J Roentgenol 2003;180: 901-10.
13. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. JAMA 2004;292:2735-42.
14. Berg WA, Gutierrez L, Nassaiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004;233:830-49.
15. Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Additional breast lesion in patients eligible

- for breast conserving therapy by MRI: Impact on preoperative management and potential benefit of computerized analysis. *Eur J Cancer* 2005;41:1393-1401.
16. Bilimoria KY, Cambic A, Hansen NM, Bethke KP. Evaluating the impact of preoperative breast magnetic resonance imaging on the surgical management of newly diagnosed breast cancers. *Arch Surg* 2007;142:441-445, discussion 445-47.
 17. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14:1725-31.
 18. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast conserving treatment with radiation for women with early stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008;26:386-91.
 19. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1295-303.
 20. Practice guideline for the breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2007;205:362-76.
 21. Layeequr Rahman R, Crawford S, Larkin A, Quinlan R. Superiority of sonographic hematoma guided resection of mammogram only visible breast cancer. Wire localization should be an exception not the rule. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2228-32.
 22. Whitworth P W, Rewcastle J C. Cryoablation and cryo-localization in the management of breast disease. *J Surg Oncol* 2005;90:1-9.
 23. Tafra L, Fine R, Whitworth P, et al. Prospective randomized study comparing cryo-assistant and needle wire localization of ultrasound visible breast tumors. *Am J Surg* 2006;192:462-70.
 24. Sahoo S, Talwalkar SS, Martin AW, Chagpar AB. Pathologic evaluation of cryoprobe assisted lumpectomy for breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2007;128:239-44.
 25. Diaz LK, Wiley EL, Venta LA. Are malignant cells displaced by large gauge needle core biopsy of the breast? *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1303-13.
 26. Fitzal F, Sporn EP, Draxler W, et al. Preoperative core needle biopsy does not increase local recurrence rate in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97:9-15.
 27. Uriburu JL, Vuoto HD, Cogorno L, et al. Local recurrence of breast cancer after skin sparing mastectomy following core needle biopsy. Case reports and review of the literature. *Breast J* 2006;12:194-98.
 28. Gibson GR, Lesnikoski BA, Yoo J, et al. A comparison of ink directed and traditional whole cavity re-excision for breast lumpectomy specimens with positive margin. *Ann Surg*

- Oncol 2001;8:693-704
29. Wazer DE, Jabro G, Ruthazer R, et al. Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7:111-17.
 30. O'Donnell ME, Salem A, Badger SA, et al. Completion mastectomy after breast conserving surgery. *Breast* 2007;17:199-204
 31. Early stage breast cancer: Consensus statement. NIH Consensus Development conference, June 18-21 1990. *Cancer Treat Res* 1992;60:383-93
 32. Goodson WH III: closure of partial mastectomy. *Am J Surg* 2006;191:117-20.
 33. Chirappapha P, Sukpanich R, Sukarayothin T, et al. Inferior dermoglandular flap for central quadrantectomy in non-ptosis breast cancer patients. *AME Medical Journal* 2017;2:20.
 34. Indelicato D, Grobmyer SR, Newlin H, et al. Association between operative closure type and acute infection, local recurrence and disease surveillance in patients undergoing breast conserving therapy for early stage breast cancer. *Surgery* 2007;141:645-53.
 35. Chirappapha P, Petit JY, Rietjens M, et al. Nipple sparing mastectomy: does breast morphological factor related to necrotic complications? *Plast Reconstr Surg Open* 2014;2(1):e99.
 36. Morimoto T, Komaki K, Inui K, et al. Involvement of nipple and areola in early breast cancer. *Cancer* 1985;55:2459-63.
 37. Luttages J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A Study on whole organ section. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:481-7.
 38. Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, et al. Nipple areola complex preservation; predictive factors of neoplastic nipple areola complex invasion. *Ann Plast Surg* 2005;55:240-4
 39. Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. *EUR J Surg Oncol* 1998;24:15-6.
 40. Rattadilok C, Chirappapha P, Rattadilok P. Nipple sparing mastectomy in breast cancer patients. *Thai J Surg* 2020;41:65-78.
 41. Lohsiriwat V, Rojananin S, Bhothisuwan K, et al. Prediction of nipple areolar complex involvement in breast cancer. *Thai J Surg* 2004;25:71-8.
 42. Simmons RM, Brennan M, Christos P, et al. Analysis of nipple areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002;9:165-68.
 43. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants. A prospective trail with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:143-48.
 44. Muthy V, Chamberlain RS. Nipple sparing mastectomy in modern breast practice. *Clin Anat* 2013;26:56-65.
 45. Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, et al.

- Nipple sparing mastectomy technique and result of 54 procedures. Arch Surg 2004;139:148-150.
46. Komorowski AL, Zanini V, Regolo L, et al. Necrotic complications after nipple and areola sparing mastectomy. World J Surg 2006;30:1410-13.
47. Garwood ER, Moore D, Ewing C, et al. Total skin sparing mastectomy: complications and local recurrence rates in 2 cohorts of patients. Ann Surg 2009;249:26-32.
48. Algaithy ZK, Petit JY, Lohsiriwat V, et al. Nipple sparing mastectomy: can we predict the factors predisposing to necrosis? Eur J Surg Oncol 2012;38: 125-29.
49. Lohsiriwat V, Rotmensz N, Botteri E, et al. Do clinicopathological features of the cancer patient related with nipple areolar complex necrosis in nipple sparing mastectomy? Ann Surg Oncol 2013;20:990-96.
50. Carlson GW, Chu CK, Moyer HR, et al. Predictors of nipple ischemia after nipple sparing mastectomy. Breast J 2014;20:69-73.
51. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomized controlled trial. Lancet Oncol 2013;14(4):297-305.
52. Giuliano AE, McCall LM, Beitsch PD, et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. J Clin Oncol 2010;28(18suppl):CRA506-CRA.
53. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15(12):1303-10.

แนวทางการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมระยะลุกลาม Surgical management of locally advanced breast cancer

ศศิวิมล บุรีวงศ์
ปัญญา กวีปจฺรณ

มะเร็งเต้านมระยะลุกลาม หรือ Locally advanced breast cancer (LABC) หมายถึงมะเร็งเต้านมที่มีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังนี้¹

1. ก้อนขนาดใหญ่มากกว่า 5 ซม (T3)
2. ก้อนที่มีการลุกลามผิวหนัง หรือผนังทรวงอก (T4)
3. ต่อม้ำเหลืองขนาดใหญ่ที่รักรั (fixed or matted axillary lymph node; N2)
4. มีการลุกลามไปที่ต่อม้ำเหลือง supraclavicular ด้านเดียวกับมะเร็ง (N3)

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญหลายสาขา (multidisciplinary team) มาช่วยในการตัดสินใจการรักษาว่าจะเริ่มจากการผ่าตัด หรือจำเป็นต้องมีการให้ยาก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) รวมถึงต้องวางแผนก่อนการผ่าตัดรักษาอย่างไรบ้าง เมื่อวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม LABC ต้องมีการตรวจเพิ่มเติมที่สำคัญคือ²

1. ส่งชิ้นเนื้อเต้านมจาก core needle biopsy หรือ incisional biopsy ตรวจ immunohistochemistry (IHC) ได้แก่ ER, PR, HER-2 และ Ki-67 เพื่อบอกชนิดของมะเร็งเต้านม
2. ถ้ามีต่อม้ำเหลืองที่รักรัโต ควรเจาะตรวจด้วย fine needle aspiration (FNA) เพื่อตรวจว่ามี การกระจายของมะเร็งไปที่ต่อม้ำเหลืองที่รักรัหรือไม่ ในกรณีที่วางแผนจะให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด การฉีดสี (tattoo) หรือวาง clip ตรงตำแหน่งต่อม้ำเหลืองที่พบการกระจายของโรค จะช่วยบอกตำแหน่งของต่อม้ำเหลืองเมื่อทำการผ่าตัดได้
3. เจาะเลือด CBC, Liver function test

4. ส่งตรวจเพื่อประเมินการกระจายของโรค ได้แก่ bone scan, chest imaging (chest x-ray, Chest CT) abdominal imaging (CT or MRI) ส่วน การตรวจด้วย FDG PET/CT จะช่วยในกรณีที่ การตรวจข้างต้นได้ผลไม่ชัดเจน

5. ควรทำการซักประวัติทางพันธุกรรมโดยเฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงต่อ hereditary breast cancer เช่น อายุ น้อย triple negative breast cancer เป็นต้น

แนวทางการผ่าตัดผู้ป่วย LABC

1. กลุ่มที่สามารถผ่าตัดได้ (operable locally advanced breast cancer) คือผู้ป่วยมะเร็งในระยะ T3N1M0 เลือกแนวทางได้ดังนี้

1.1 ทำการผ่าตัดก่อน แล้วตามด้วย adjuvant chemotherapy โดยการผ่าตัดแบ่งเป็นการผ่าตัดที่ เต้านมและต่อม้ำเหลืองได้รักรั

การผ่าตัดเต้านมสามารถทำได้ทั้ง mastectomy และ breast conserving surgery (BCS) แต่ในรายที่ทำ BCS ควรต้องได้ margin และไม่มี การเสียชีวิตของเต้านมมากเกินไป ส่วนการทำ mastectomy สามารถทำร่วมกับ immediate หรือ delay reconstruction ได้³

การผ่าตัดต่อม้ำเหลืองได้รักรั เลือกทำเป็น sentinel lymph node biopsy ได้ ถ้าตรวจไม่พบว่ามีต่อม้ำเหลืองผิดปกติจากการตรวจร่างกายร่วมกับการตรวจทางรังสี แต่ในกรณีที่เจาะ FNA ต่อม้ำเหลืองแล้วพบว่า positive ให้ทำการผ่าตัด axillary lymph node dissection (ALND)

1.2 ให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (Neo-

adjuvant chemotherapy ; NAC โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องการทำ BCS มีการศึกษาที่ยืนยันว่าการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดจะช่วยเพิ่มโอกาสที่จะผ่าตัด BCS ได้สำเร็จเพิ่มขึ้น⁴ โดยการผ่าตัดให้พิจารณาคล้ายกับผู้ป่วย inoperable LABC

2. กลุ่มที่ผ่าตัดออกไม่หมด (inoperable locally advanced breast cancer) ได้แก่ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งลุกลามขึ้นที่ผิวหนังหรือติดกับผนังทรวงอก (T4) มีต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ขนาดใหญ่ (N2) หรือมีการกระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลือง supra-clavicular ข้างเดียวกัน (N3) การรักษาควรเริ่มจากการให้ยาเคมีบำบัดหรือร่วมกับยารักษาแบบพุ่งเป้า (targeted therapy) ก่อนการผ่าตัด เพื่อให้ก้อนและต่อมน้ำเหลืองมีขนาดเล็กลงจากนั้นจึงทำการผ่าตัดเพื่อให้สามารถผ่าตัดได้หมดและลดการเกิดซ้ำของโรค

Breast cancer subtype

ชนิดของมะเร็งเต้านมมีผลต่อการตอบสนองของการให้ยาเคมีบำบัด ก่อนการตรวจหาการทำ IHC เพื่อบอกชนิดของมะเร็งว่าเป็นชนิดใด มะเร็งเต้านมชนิด triple negative และ HER-2 overexpression พบว่ามีการตอบสนองดีต่อการให้ยาเคมีบำบัดหรือร่วมกับยา targeted therapy ก่อนผ่าตัด มีโอกาสเกิด pathological complete response (pCR) ได้สูงถึง 50-60%⁵ ส่วนกลุ่มมะเร็งที่มีตัวรับฮอร์โมน (Luminal type) มักจะตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัดได้ไม่ดี พบว่ามีโอกาสมะเร็งหลงเหลือ (residual tumor) ได้มากกว่า แต่พบว่ามี การตอบสนองต่อการให้ยาฮอร์โมนได้ดี การเลือกชนิดการผ่าตัดจึงต้องคำนึงการตอบสนองต่อการให้การรักษา ก่อนการผ่าตัดด้วย

Mastectomy aims

ในผู้ป่วย LABC ควรทำการผ่าตัดเต้านมออก

ทั้งหมด (total mastectomy) ในรายที่ไม่สามารถผ่าตัด BCS ได้ โดยจุดมุ่งหมายเพื่อตัดมะเร็งออกทั้งหมดให้ได้ขอบเขตเพียงพอเพื่อลดการเกิด local recurrence ลักษณะของมะเร็งเต้านมที่ควรพิจารณา mastectomy ได้แก่ มีการกระจายของหินปูนที่สงสัยมะเร็งทั่วเต้านม (diffuse malignant microcalcification) ก้อนมะเร็งที่มีการกระจายไปผิวหนัง (ulcer, skin nodule, local inflammation) หรือติดกับผนังทรวงอก

ส่วนการผ่าตัดแบบเก็บหัวนม (nipple sparing mastectomy) หรือผ่าตัดแบบเก็บผิวหนังบริเวณเต้านม (skin sparing mastectomy) ยังไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจน อาจทำได้ถ้าไม่มีข้อห้าม อันได้แก่ มีสารคัดหลั่งทางหัวนม (nipple discharge), Paget's disease, มีก้อนมะเร็งหรือหินปูนที่สงสัยมะเร็งอยู่ใต้หัวนม หรือมีรอยโรคที่ผิวหนัง เป็นต้น

Breast conserving surgery (BCS) aims

การผ่าตัด BCS ในผู้ป่วย LABC สามารถทำได้ในกรณีที่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้หมดให้ได้ขอบเขต (margin free) โดยไม่เสียรูปร่างของเต้านม ใน LABC มักจะมีรอยโรคขนาดใหญ่ ดังนั้นส่วนมากจึงควรพิจารณาให้การรักษาด้วยยาก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) เพื่อลดขนาดของรอยโรคก่อนทำให้มีโอกาสดำเนิน BCS ได้สำเร็จเพิ่มขึ้น

แนวทางการจัดการการผ่าตัดหลังได้ neoadjuvant treatment in LABC

หลังการได้รับ neoadjuvant treatment เมื่อจะวางแผนการผ่าตัดจะมีสิ่งที่จะต้องคำนึงถึง ได้แก่

1 pattern of response⁵ การตอบสนองของก้อนมะเร็งที่เต้านมหลังได้ยาเคมีบำบัด มีได้ 3 แบบ คือ

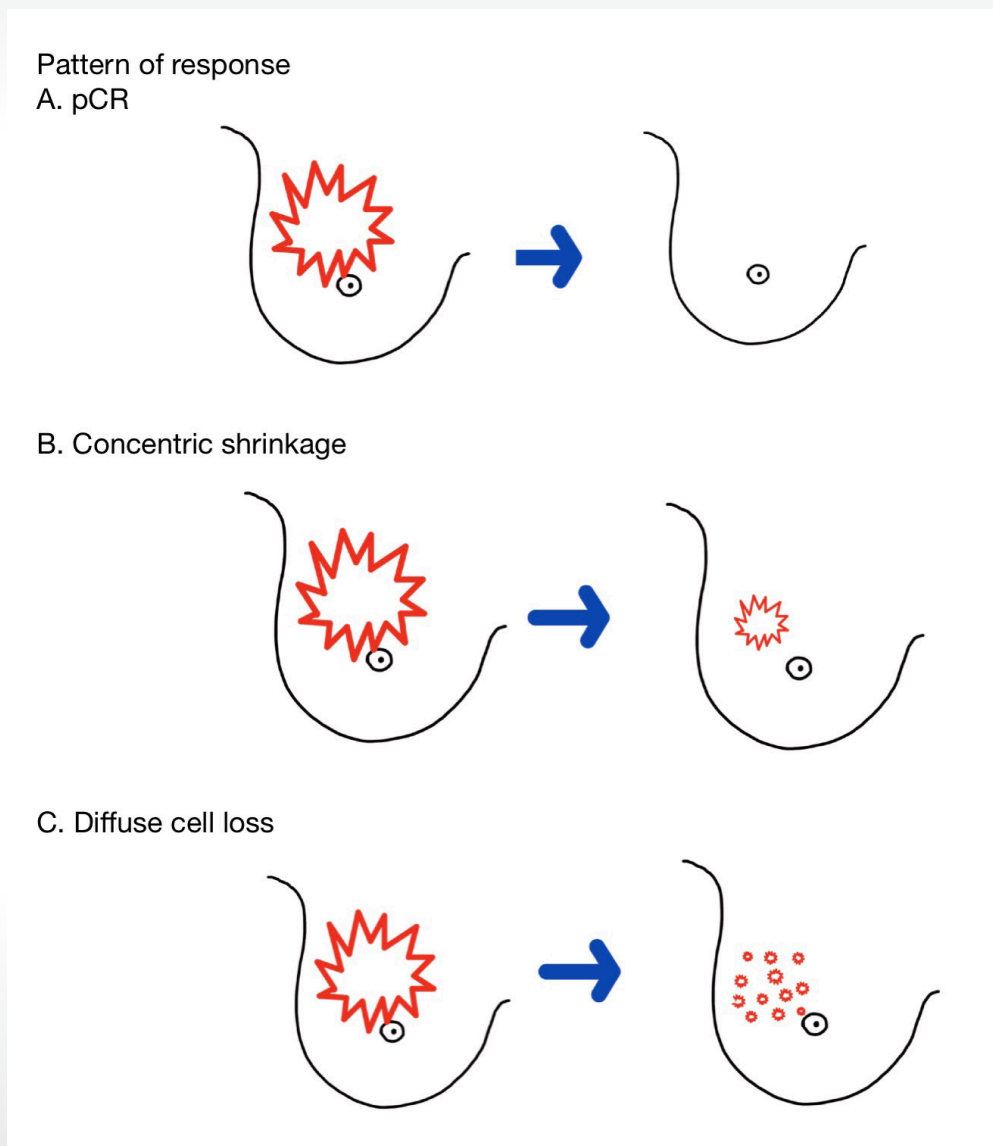
1.1. Pathologic complete response (pCR)
 ตรวจไม่พบก้อนมะเร็งเหลือในเต้านมเลย

1.2. Concentric shrinkage ก้อนมะเร็งหดตัวเล็กน้อยโดยที่ไม่มีเนื้อมะเร็งเหลืออยู่รอบๆ มักพบการตอบสนองแบบนี้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด

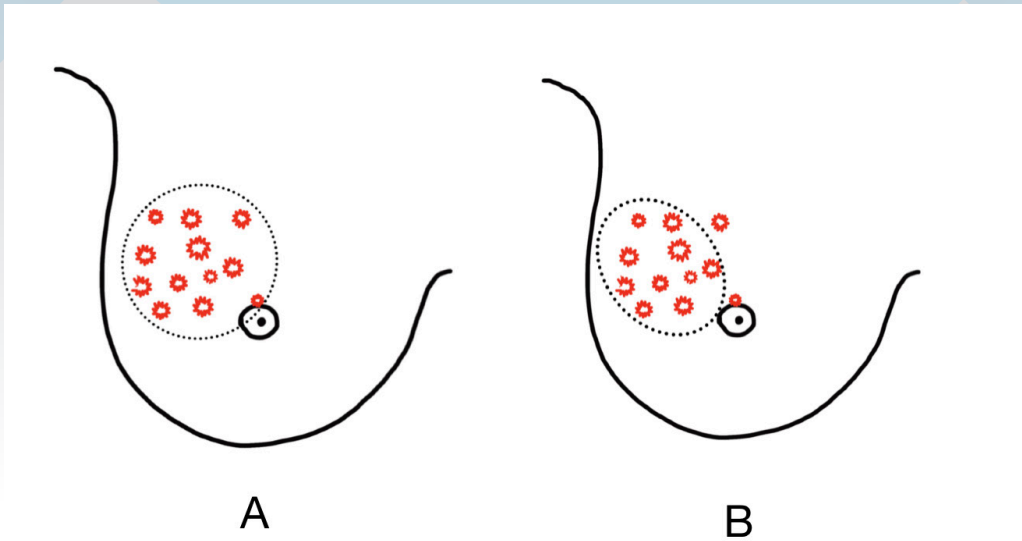
HER-2 overexpression และ triple negative

1.3. Diffuse cell loss (Mosaic pattern)

ก้อนมะเร็งหดตัวเล็กน้อยเป็นก้อนขนาดเล็กหลายๆก้อน มักพบการตอบสนองแบบนี้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal subtype



รูปที่ 1 แสดงการตอบสนองของก้อนมะเร็งหลังได้ยาเคมีบำบัด A.pCR ตรวจไม่พบก้อนมะเร็งเหลืออยู่เลย, B. Concentric shrinkage ก้อนมะเร็งหดตัวเล็กน้อย และ C. Diffuse cell loss ก้อนมะเร็งหดตัวเล็กน้อยเป็นก้อนขนาดเล็กหลายๆก้อน



รูปที่ 2 แสดงการผ่าตัด wide excision ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการตอบสนองแบบ diffuse cell loss โดยทั้งรูป A และ B เมื่อผ่าตัดออกมาจะอ่านว่า free margin แต่ในรูป B พบว่ายังมีมะเร็งหลงเหลืออยู่

2. การประเมิน residual tumor หลังการให้ NAC

สามารถทำได้ทั้งการตรวจร่างกาย และ imaging ได้แก่ mammogram, ultrasound, Magnetic resonance imaging (MRI), PET/CT โดย MRI สามารถประเมินได้ดีที่สุด⁶ แต่ในเฉพาะคนไข้กลุ่ม non luminal⁷ อาจใช้ในคนไข้ที่ต้องการทำ BCS ส่วนการใช้ imaging guide core needle biopsy เพื่อช่วยประเมินว่าคนไข้ว่าได้ pCR หรือไม่ การศึกษายังพบว่ามี false negative rate 10-50%^{8,9,10} และ calcification ที่เห็นจาก mammogram หลังการได้ยาเคมีบำบัด ไม่สัมพันธ์กับ pCR และ enhancement ใน MRI¹¹ จึงต้องผ่าตัดเอา calcification ที่เหลือออกไปทั้งหมด

ในปัจจุบันยังไม่มีการตรวจวัดประเมิน residual tumor ได้ถูกต้องที่สุด หลังการให้ยาเคมีบำบัดจึงยังจำเป็นต้องผ่าตัดเอาเนื้อเต้านมที่เคยมีมะเร็งออกด้วย

3 ขอบเขตของการผ่าตัดหลังจากการให้ยาเคมีบำบัด (extent of surgery)

ในคนไข้ที่เป็น operable LABC แต่มีแผนการผ่าตัดแบบ BCS ควรจะต้องมีการวางแผนก่อนการให้ยาเคมีบำบัด อาจใช้การใส่ marker (เช่น clip) ไว้ที่ก้อนมะเร็ง เมื่อให้ยาเคมีบำบัดแล้วก้อนยุบลงจะสามารถรู้ตำแหน่งเดิมของก้อนได้ และถ้าหากก้อนยุบหายไปหมด ก็สามารถผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อรอบ marker นั้นออกมาได้

ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการให้ยาก่อนการผ่าตัด กลุ่ม concentric shrinkage ผู้ป่วยสามารถผ่าตัดแบบ BCS ได้ โดยเอาขอบเขตของก้อนใหม่หลังจากได้ยาเคมีบำบัด (new border) โดยผ่าตัดออกให้ได้ negative margin (no tumor on ink)¹³

ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองแบบ diffuse cell loss ควรเลือกเป็นการผ่าตัด mastectomy จะปลอดภัยที่สุด เนื่องจากมีโอกาสทิ้งเนื้อมะเร็งไว้ในเต้านมได้แม้จะได้ negative margin จากการผ่าตัด BCS ก็ตาม (รูปที่ 2)

ในรายที่เป็น inoperable lesion ตั้งแต่ครั้งแรก เช่น T4 lesion หรือมี diffuse malignant microcalcification หลังจากได้ยาเคมีบำบัดแล้วก็

ควรทำ mastectomy แม้ว่าขนาดจะลดลงจนทำ BCS ได้ก็ตาม โดยถ้ามะเร็งมีการกระจายมาที่ผิวหนัง (T4 lesion : ulcer, skin nodule, peau de orange เป็นต้น) ควรมีการถ่ายภาพก่อนให้ยาเคมีบำบัดไว้ด้วย หลังจากการให้ยาแล้ว จำเป็นต้องเอารอยโรคนี้ ออกไปด้วยเพื่อลดการเกิด local recurrent

ข้อห้ามของการทำ BCS ในผู้ป่วยหลังจากได้รับ neoadjuvant treatment ได้แก่^{14,15}

- inflammatory breast cancer (IBC)
- residual tumor >2 cm
- multifocal residual pattern (การมี multifoci / multicentric ก่อนการให้ยาไม่ถึงเป็นข้อห้ามการทำ BCS)
- lymphovascular invasion
- advanced lymph node disease at initial diagnosis (N2,N3)

4 ระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัด

หลังจากได้ยาเคมีบำบัดครบ ควรเลือกเวลาในการผ่าตัดที่เหมาะสมโดยต้องพ้นระยะผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด แต่ไม่นานจนมะเร็งโตมากขึ้น ระยะ

เวลาที่เหมาะสมควรอยู่ที่ 4-7 สัปดาห์¹⁵ และไม่ควรรนานเกิน 8 สัปดาห์

5 การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้หลังการให้ยาเคมีบำบัด^{16,17,18,19}

ปัจจุบันการผ่าตัด axillary lymph node dissection (ALND) ยังคงเป็นมาตรฐานของการผ่าตัดที่รักแร้หลังจากได้ยาเคมีบำบัด มีการศึกษาว่าสามารถทำ sentinel lymph node biopsy (SLNB) ในบางกรณี ได้แก่ตรวจไม่พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ตั้งแต่ก่อนและหลังการให้ยาเคมี (cN0-> ycN0) หรือ พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองก่อนการให้ยา (cN1)แล้วหายไปหลังการให้ยาเคมี (ycN0) แต่การผ่าตัด SLNB ต้องมีครบข้อกำหนดคือ

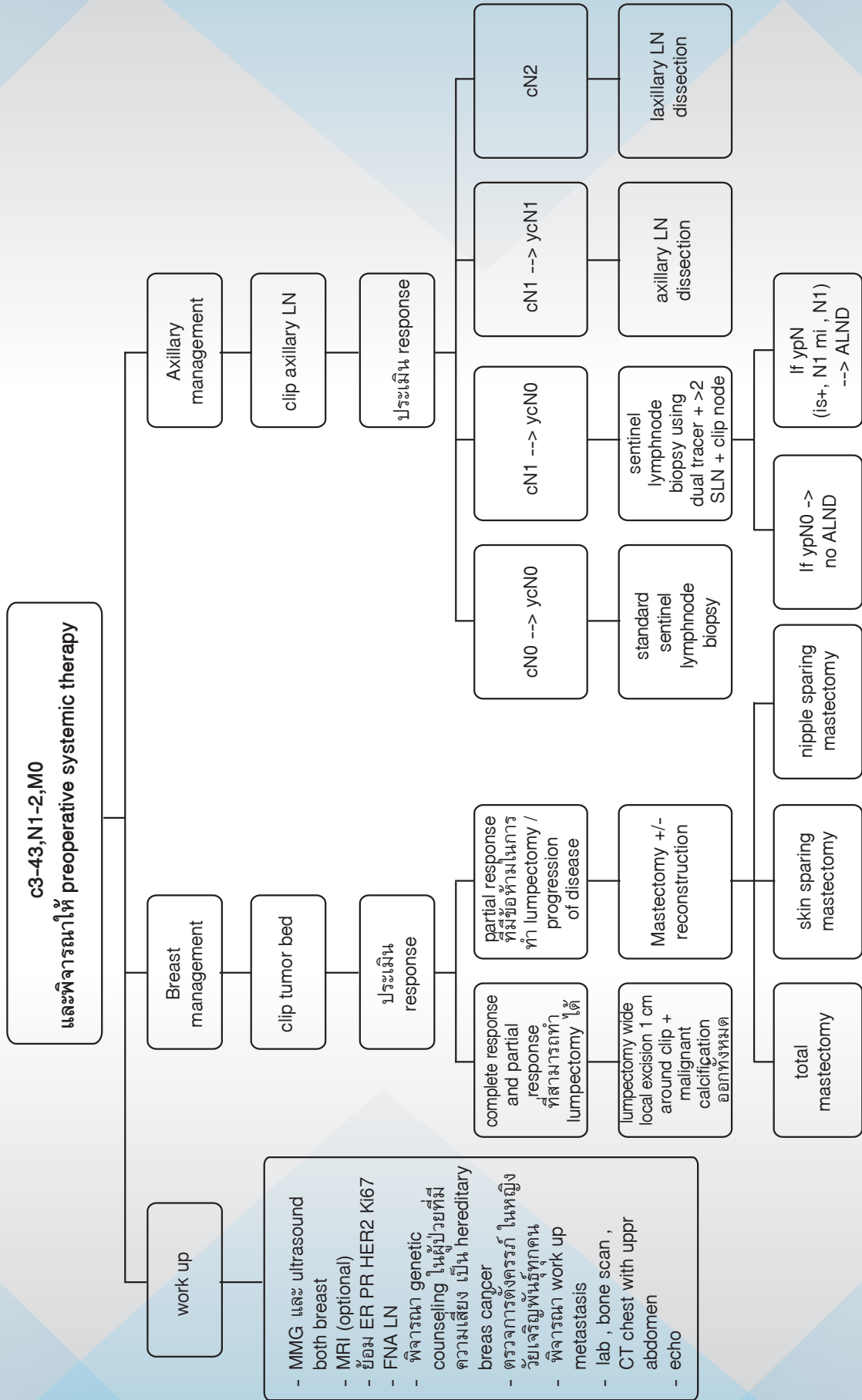
- ต้องได้ต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 3 ต่อมนขึ้นไป
- ใช้อย่างน้อย 2 เทคนิคในการหาต่อมน้ำเหลือง (dye, radioisotope, fluorescent technic)
- ในกรณีที่ตรวจพบว่ามีกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองแบบใดแบบหนึ่ง (macrometastasis, micrometastasia, isolated tumor cell) จำเป็นต้องทำการผ่าตัด ALND ต่อเสมอ

Table 1 : axillary management after neoadjuvant chemotherapy (NAC)

LN before NAC	LN after NAC	Management
cN0	cN0	SLNB
cN1	cN0	SLNB
cN1	cN1	ALND
cN2	Any	ALND

ตารางที่ 1 สรุปการผ่าตัด axillary lymph node หลังจากได้จากได้ยาเคมีบำบัด

Flow chart แนวทางการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านม ระยะลุกลาม



เอกสารอ้างอิง

1. J R Harris, et al. Disease of the breast fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins 2014: 784
2. NCCN guidelines for breast cancer ver 2.2021
3. Sanchez AM, et al., New challenges in multimodal workout of locally advanced breast cancer, *The Surgeon* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2017.05.006>
4. B fisher et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 Aug;16(8):2672-85. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2672.
5. Valachis A, Nearchou A, Lind P, trastuzumab or the combination added to preoperative chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis of randomized evidence. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4:309-313
6. Prakasit Chirappapha Et al. Oncoplastic technique in breast conservative surgery for locally advanced breast cancer. *Gland Surgery* 2014;3(1):22-27
7. Lobbes MB, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging*. 2013 Apr;4(2): 163-75. doi: 10.1007/s13244-013-0219-y. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23359240; PMCID: PMC3609956.
8. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):660-6. doi: 10.1200/JCO.2010.31.1258. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21220595.
9. Heil, J., Kümmel, S., Schaeffgen, B. et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques. *Br J Cancer* 113, 1565–1570 (2015). <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.381>
10. Kuerer. Henry M. Rauch, Gaiane M. Krishnamurthy, Savitri MD et al. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Annals of Surgery*: May 2018 - Volume 267 - Issue 5 - p 946-951. doi: 10.1097/SLA.0000000000002313
11. J. Hei, H. M. Kuerer, A. Pfof G. Rauch et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Annals of oncology* . Volume 31 issue1;2020
12. Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, Stempel MM, Patil S, Jochelson MS. Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised?. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1492-1498. doi:10.1245/s10434-016-5741
13. Awad Ali Alawad et al. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: Is breast-conserving surgery feasible?. *Annals of Medicine and Surgery* 62; 2021; 95-97
14. Allen M. Chen Et al. Breast Conservation after Neoadjuvant Chemotherapy. *CANCER* February 15, 2005 / Volume 103 / Number 4
15. Choi J, Laws A, Hu J, Barry W, Golshan M, King T. Margins in Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Therapy. *Ann*

- Surg Oncol. 2018 Nov;25(12):3541-3547.
doi: 10.1245/s10434-018-6702-4. Epub
2018 Aug 20. Erratum in: Ann Surg Oncol.
2018 Aug 25;: PMID: 30128902.
16. Suleman K, Almalik O, Haque E, et al.
Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant
Therapy in Breast Cancer Patients Affect
the Outcome? Oncology. 2020;98(3):168-
173. doi: 10.1159/000504964. Epub 2020
Jan 9. PMID: 31918425.
17. Thorsten Kuehn, Ingo Bauerfeind, Tanja
Fehm, et al. Sentinel-lymph-node biopsy
in patients with breast cancer before and
after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA):
a prospective, multicentre cohort study.
www.thelancet.com/oncology 14 ;June 2013
18. Jean-Francois Boileau, Brigitte Poirier, Mark
Basik, et al. Sentinel Node Biopsy After
Neoadjuvant Chemotherapy in
Biopsy-Proven Node-Positive Breast
Cancer: The SN FNAC Study. Journal of
clinical oncology 2015; 33(3) :258-263
19. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA,
et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology.
Sentinel lymph node surgery after
neoadjuvant chemotherapy in patients with
node-positive breast cancer: the ACOSOG
Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA.
2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/
jama.2013.278932. PMID: 24101169;
PMCID: PMC4075763.
20. Prakasit Chirappapha, et al. Sentinel lymph
node biopsy after neoadjuvant treatment
of breast cancer using blue dye,
radioisotope, and indocyanine green:
Prospective cohort study. Annual of
medicine and surgery 2020;59:156-160

แนวทางการรักษา: เรื่องเต้านมกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ และมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย / Surgical Management of Local Recurrent and Metastatic Breast Cancer (MBC)

เสาวนีย์ กิจอุดมรัตน์
ประกาศิต จิรัปปภา

แนวทางการรักษาโดยการผ่าตัดในผู้ป่วยที่เป็น มะเร็งที่กำเริบซ้ำ (Local recurrence)

ผู้ป่วยที่เกิดมะเร็งขึ้นซ้ำเฉพาะที่ โดยไม่มีการกระจายไปอวัยวะอื่น สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดแล้ว การรักษาต่อไปคือ ตัดก้อนที่เกิดซ้ำโดยไม่ให้มีเซลล์มะเร็งบริเวณขอบก้อน (free margin) และตามด้วยทำรังสีรักษารอบบริเวณหน้าอก (chest wall) และบริเวณเหนือไหปลาร้า (supraclavicular area) ข้างนั้น หากยังไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน¹

สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยการอนุรักษ์เต้านมและฉายรังสีแล้ว แนะนำให้ผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด และในกรณีที่เคยได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนล (sentinel lymph node biopsy) มาก่อน อาจพิจารณาทำผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลซ้ำได้ หรือผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ระดับ 1-2 ออก หลังจากรักษาด้วยการผ่าตัดพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมนต่อไป¹

แนวทางการรักษาโดยการผ่าตัดก้อนเนื้อใน เต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (Breast surgery in MBC)

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายเป็นการรักษาโดยใช้ยาเป็นหลัก ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดก้อนมะเร็งที่เต้านมออก คือ มีอาการผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนจากก้อนมะเร็ง เช่น ก้อนที่เต้านมใหญ่จนเป็นแผลบริเวณผิวหนัง มีอาการปวด มีเลือดออก ก้อนส่งกลิ่นเหม็นจากการอักเสบติดเชื้อ และประเมินแล้วว่าสามารถตัดก้อนได้หมด และในขณะเดียวกันไม่มีมะเร็งเต้านมที่กระจายไปอวัยวะอื่นที่รุนแรงส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต²

ข้อมูลในปัจจุบันยังเป็นที่ถกเถียงกันว่า การรักษาด้วยการผ่าตัดให้ประโยชน์ ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival) หรือระยะเวลาการรอดชีวิตโดยโรคสงบหรือไม่ (progression-free survival) ในบางราย การผ่าตัดช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ แต่ในบางรายผลลัพธ์จากการผ่าตัดอาจจะแย่ง เพราะฉะนั้นการตัดสินใจเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญ ปัจจัยในการเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการผ่าตัดมีดังนี้ ผู้ป่วยแข็งแรงดี (good performance status) tumor biology เป็น luminal phenotype มะเร็งกระจายไปเพียงอวัยวะเดียว ระยะเวลาการปลอดโรคนาน ความน่าจะเป็นที่จะสามารถตัดก้อนได้หมดโดยที่ไม่มีเซลล์มะเร็งที่ขอบชิ้นเนื้อ มะเร็งเต้านมที่กระจายไปกระดูก (การพยากรณ์โรคดีกว่ากระจายไปสมองหรือตับ) อายุyoung (น้อยกว่า 55 ปี)³⁻⁷

การรักษาโดยวิธีการผ่าตัดนั้น สามารถผ่าตัดได้ทั้งแบบอนุรักษ์เต้านม หรือตัดเต้านมออกทั้งหมด หากสามารถผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมได้แนะนำให้ทำเนื่องจากโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า การฟื้นตัวเร็วกว่า ทำให้สามารถรับยารักษาต่อได้รวดเร็วกว่า ในส่วนของลำดับในการรักษา ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่า ควรให้ยาก่อนผ่าตัด หรือควรผ่าตัดก่อนการให้ยา

บางการศึกษาที่มีข้อมูลที่บ่งบอกถึงการผ่าตัดเอามะเร็งเต้านมออกมีประโยชน์ในเชิงอัตราการรอดชีวิต^{3-6,8-11} แต่ยังมีการศึกษาที่พบว่า การผ่าตัดไม่ได้มีผลความแตกต่างในเชิงอัตราการรอดชีวิต¹²⁻¹⁴ ด้วยเหตุที่ผลการศึกษาในปัจจุบันค่อนข้างจำกัด การ

รักษาในผู้ป่วยแต่ละรายจึงแตกต่างกัน และการตัดสินใจในแผนการรักษาควรเป็นไปตามความเห็นพ้องกันของสหสาขาวิชาชีพ

แนวทางการรักษาโดยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (Axillary management in MBC)

ในกรณีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดก่อนที่เต้านม การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เป็นข้อพิจารณาควบคู่กันโดยจัดเป็นการรักษาเฉพาะที่ (locoregional therapy) ในกรณีที่ก่อนผ่าตัดตรวจไม่พบมะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (clinical axillary lymph node negative) ควรพิจารณาทำผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนล (sentinel lymph node) หากไม่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลก็ไม่จำเป็นต้องผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเพิ่มเติม แนะนำให้ผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ระดับ 1 และระดับ 2 (Level 1,2) ออก ในกรณีที่ตรวจพบมะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนล หรือตรวจวินิจฉัยพบว่ามีลักษณะที่แสดงว่ามะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ หรือในกรณีที่ไม่สามารถหาต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลที่พบระหว่างการผ่าตัด⁷

แนวทางการรักษาโดยการแก้ไขและเสริมเต้านมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (Breast reconstruction in MBC)

ข้อพิจารณาที่ใช้ตัดสินใจเกี่ยวกับการเสริมเต้านมหลังผ่าตัด คือ อายุน้อย ตอบสนองต่อการรักษาโดยตัวโรคคงตัวหรือดีขึ้นอย่างน้อย 6 เดือน ก่อนมะเร็งเต้านมมีขนาดเล็ก (low tumor burden) มะเร็งกระจายไปตำแหน่งอวัยวะที่พยากรณ์โรคดี (เช่น กระดูก, ปอด) อายุขัยมากกว่า 2 ปี ไม่มีโรคประจำตัวอื่นที่รุนแรง ผู้ป่วยแข็งแรงดี (good performance status) และเป็นมะเร็งที่ชนิดทาง

พยาธิวิทยามีพยากรณ์โรคดี ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเลือกการผ่าตัดและเสริมเต้านม ได้แก่ ฉายแสงก่อนหรือหลังผ่าตัดเสริมเต้านม รูปแบบการเสริมเต้านมที่ผู้ป่วยเลือก เนื้อเยื่อบริเวณที่ต้องการนำมาเสริม ขนาดเต้านม¹⁵

ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก่อนมะเร็งที่เต้านมด้วยการผ่าตัดเต้านมทั้งหมด มีการเสริมเต้านม 3 ชนิด คือ เสริมเต้านมโดยใช้อุปกรณ์เสริม เสริมเต้านมโดยใช้เนื้อเยื่อจากผู้ป่วยเอง เสริมเต้านมโดยใช้ทั้งอุปกรณ์เสริมและเนื้อเยื่อจากผู้ป่วยเอง ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม มี 2 ชนิดคือ volume displacement และ volume replacement¹⁵

การผ่าตัดเสริมเต้านมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายที่ดีที่สุดคือวิธีที่ง่ายที่สุดและภาวะแทรกซ้อนน้อยสุด ดังนั้นพยายามเลือกวิธีที่ผ่าตัดคุกคามน้อยที่สุดที่เป็นไปได้ (less aggressive) โดยสามารถผ่าตัดเสริมเต้านมได้ทันทีหลังผ่าตัดเอาก่อนออก (immediate breast reconstruction;IBR) หรือผ่าตัดเสริมเต้านมภายหลังจากการผ่าตัดเอาก่อนออก และรักษาด้วยยา ฉายแสง หรือวิธีอื่นๆก่อน และผ่าตัดเสริมเต้านมภายหลัง (deferred breast reconstruction-DBR) โดยหากผู้ป่วยจำเป็นต้องมีการรักษาด้วยการฉายแสงด้วย แนะนำให้เลือก DBR¹⁶

แนวทางการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในอวัยวะต่างๆ

ตำแหน่งอวัยวะเฉพาะที่มะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปเป็นได้ทั้งตับ ปอด เยื่อหุ้มปอด (pleura) เยื่อหุ้มหัวใจ (pericardium) เนื้อเยื่อในช่องท้อง (peritoneum) ไชกระดูก และที่พบน้อยมาก คือ ต่อมนมวกไต รังไข่ มดลูก กระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ รก ซึ่งมีการศึกษารายงานไว้ เนื่องจากพบน้อย การวิจัยแบบควบคุมตัวแปรต่างๆจึงไม่สามารถทำได้ แนวทางการรักษาเลือกเป็นรายๆไป

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย เน้นการรักษาโดยให้ยาเป็นหลัก การผ่าตัดต้องเลือกเป็นรายๆไป เนื่องจากไม่ค่อยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการรอดชีวิต¹³ จะพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดทั้งก่อนมะเร็งเต้านมเองและก่อนที่กระจายไปอวัยวะอื่นก็ต่อเมื่อมะเร็งเต้านมมีการกระจายค่อนข้างจำกัดและตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาดี¹⁸⁻²⁰ และเมื่อผ่าตัดแล้ว ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดเฉพาะก้อนที่เต้านมหรือผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด จำเป็นต้องผ่าตัดก้อนได้หมด (free margin)²¹ การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ มีข้อบ่งชี้เมื่อมีต่อมน้ำเหลืองใหญ่ (bulky disease) ส่วนการฉายแสงมีข้อบ่งชี้เหมือนใน adjuvant settings

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยการให้ยา (systemic therapy) ยังเป็นการรักษาหลักก่อนรักษา จำเป็นต้องตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา รวมทั้งประเมิน hormone receptor และ HER2 status ถ้าจะพิจารณาผ่าตัดก่อนมะเร็งที่อวัยวะที่กระจายไป ผู้ป่วยจะต้องมีสุขภาพแข็งแรงพอที่จะผ่าตัดได้ เป็น oligometastasis และมีระยะเวลาหลังจากการผ่าตัดครั้งแรกถึงการเกิดการกระจายค่อนข้างนาน²² และตอบสนองต่อการให้ยา²³

การรักษามะเร็งเต้านมที่กระจายไปที่กระดูก ได้แก่การให้ยา osteoclast-inhibiting therapy (denosumab, bisphosphonate) ซึ่งทั้งสองสามารถช่วยลดภาวะแคลเซียมสูง ลด skeletal events/ complications และลดอาการปวดกระดูก ซึ่งยากกลุ่มนี้ไม่เพียงพอในการควบคุมอาการปวดจากมะเร็งที่กระจายไปที่กระดูก ดังนั้นการควบคุมอาการปวดจึงใช้การฉายแสง (radiotherapy) ยาลดปวด (analgesic drug) ร่วมกับ²²⁻²⁴

ESMO แนะนำให้ตรวจประเมินอาการทางรังสีวิทยา ในกรณีที่มีอาการปวดกระดูกเฉพาะที่ และ

ปวดอย่างต่อเนื่อง เพื่อประเมินว่า มีลักษณะของกระดูกที่กำลังจะหักหรือไม่ (impending or actual pathological fractures) ถ้ามีกระดูก long bone หรือกระดูกสันหลัง (vertebrae) หัก การรักษาหลักคือการผ่าตัดเพื่อคงสภาพ (stabilization) และตามด้วยฉายแสง แต่ถ้าไม่พบกระดูกหัก การรักษาหลักจะเป็นเพียงฉายแสงเท่านั้น เมื่อมีอาการหรืออาการแสดงทางระบบประสาทที่แสดงถึงการกดทับไขสันหลัง (spinal cord compression) จำเป็นต้องตรวจวินิจฉัยอย่างเร่งด่วน ซึ่ง MRI จะช่วยประเมินผลได้ดีหากมีการกดทับเส้นประสาท จำเป็นต้องผ่าตัดแก้ไขโดยด่วน ในกรณีที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด แนะนำให้ฉายแสงโดยด่วน (emergency RT)²⁵

มะเร็งเต้านมที่กระจายไประบบประสาทส่วนกลางและสมองพบได้ หนึ่งในสามของมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายทั้งหมด ซึ่งอุบัติการณ์การพบเพิ่มขึ้นจาก 10% เป็น 40% อาจเป็นเพราะมีการพัฒนายาที่ดีขึ้น และการตรวจวินิจฉัยที่ดีขึ้น (diagnostic imaging) เมื่อพบก้อนมะเร็งเต้านมที่กระจายไปสมอง ถ้ามีก้อนมะเร็งก้อนเดียวขนาดน้อยกว่า 4 เซนติเมตร การรักษาเฉพาะที่ประกอบด้วย stereotactic radiation หรือผ่าตัดร่วมกับฉายแสงเฉพาะบริเวณที่ผ่าเนื้องอกออก (without whole-brain radiation) ส่วนการทำ whole brain irradiation with boost irradiation ใช้สำหรับผู้ป่วยที่อาการโดยรวมไม่ดี มีพยากรณ์โรคไม่ดี ปัจจุบันมีข้อมูลวิจัยสนับสนุนการฉายแสง whole brain irradiation ที่เว้นส่วนของ hippocampus เพื่อลดผลกระทบด้านการรับรู้ (cognitive impairment) กรณีมีก้อนเนื้องอกในสมองจากมะเร็งเต้านมแพร่กระจายหลายก้อน การรักษาจะให้ยา corticosteroid ร่วมกับ whole brain irradiation²³

ESMO แนะนำสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่

กระจายไปสมองเพียง 1 ก้อนหรือจำนวนน้อย ให้รักษาด้วยการผ่าตัด หรือ ทำ radiosurgery แต่หากเป็นลักษณะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ให้ทำ radiosurgery และหลังการรักษาแนะนำให้ทำ WBRT แต่จะต้องคุยกับผู้ป่วยเกี่ยวกับผลในการควบคุมก้อนมะเร็งเต้านมในสมองได้นานขึ้น แต่จะมีความเสี่ยงกับปัญหาในระบบการทำงานเกี่ยวกับการรับรู้ของสมอง (neurocognitive effect) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่กระจายไปสมองที่ HER2-positive ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีชีวิตยืนยาวได้อีกหลายปี การพิจารณาถึงผลข้างเคียงนี้จึงเป็นสิ่งสำคัญ เพราะฉะนั้นแนะนำให้เลือก stereotactic RT ก้อน²⁵

การผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมที่กระจายไปตบยังเป็นที่ยกเถียงอยู่ จะพิจารณาผ่าตัดตบเมื่อมีข้อมูลยืนยันการผ่าตัดก้อนมะเร็งได้หมด (Ro resection) และไม่มีการกระจายไปอวัยวะอื่นๆ รวมทั้ง tumor biology เป็น hormone receptor-positive ที่ตอบสนองต่อการให้ยารักษา มีระยะเวลาการปลอดโรคนาน (disease-free interval) และมีการกระจายน้อยกว่า 3 ตำแหน่ง^{26,27} ถ้าเป็นชนิดที่ HER2-positive ผู้ป่วยควรจะมีอายุน้อยกว่า 50 ปี และก้อนมะเร็งที่กระจายมีขนาดน้อยกว่า 5 เซนติเมตร การผ่าตัดในเคสแบบนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 18-61%²⁸⁻³⁰ อย่างไรก็ตามการศึกษาที่เป็น case-control พบว่าการผ่าตัดมะเร็งเต้านมที่กระจายไปตบนี้ ไม่มีช่วยเรื่องอัตราการรอดชีวิต เพราะฉะนั้นการเลือกรักษาผู้ป่วยตามคุณสมบัติข้างต้น ควรเป็นไปตามงานวิจัย^{31,32} การรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การฉายแสงเฉพาะที่ stereotactic body radiosurgery with volumetric intensity-modulated arc therapy หรือ thermoablation หรือ chemoembolization อาจเป็นทางเลือกในการรักษา^{33,34}

ตาม ESMO guideline แนะนำการรักษามะเร็ง

เต้านมที่กระจายไปตบ โดยการรักษาเฉพาะที่ local therapy จะเลือกทำในผู้ป่วยเฉพาะรายที่มี good PS และรอยโรคที่ตบค่อนข้างจำกัด และไม่มีมะเร็งนอกตบ จะรักษาหลังจากได้และพบว่าสามารถควบคุมโรคได้เป็นอย่างดี แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าเลือกเทคนิคในการรักษาใดดีที่สุด (surgery, stereotactic RT, intrahepatic Cht และอื่นๆ)²⁵

การรักษามะเร็งเต้านมที่กระจายไปปอดเป็นการรักษาที่โอกาสรักษาหายค่อนข้างต่ำ ซึ่งการผ่าตัดตัดมะเร็งที่กระจายที่ปอดและตามด้วยให้ยาอาจเป็นประโยชน์^{35,36} การผ่าตัดควรจะทำเมื่อได้การผ่าตัดที่ตัดก้อนหมด (Ro resection) ก่อนการรักษา ต้องมีการทำเจาะเนื้อที่ปอดตรวจ (computed tomography guidance หรือ transbronchial needle aspiration ส่วนเวลาในการทำสำคัญมาก ควรทำก่อนโรคเป็นมากขึ้น (progression) จะได้ผลลัพธ์ที่ดี

Malignant pleural effusion รักษาเมื่อมีอาการ การรักษาหลักยังคงเป็นการให้ยา และจำเป็นต้องเจาะตรวจเพื่อวินิจฉัยก่อน และรักษาโดยการทำ pleurodesis โดย talc หรือยาตัวอื่นๆ หรือใส่สายระบาย มีการศึกษาพบว่า การใส่สายระบายระบายน้ำต่อเนืองนาน 30 วันให้ผลดีกว่า pleurodesis³⁷⁻⁴¹

เอกสารอ้างอิง

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 3.2021.
2. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer. 1994;74(1 Suppl):416-423.
3. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, et al. Survival impact of locoregional treatment of

- the primary tumor in de novo metastatic breast cancers in a large multicentric cohort study: a propensity score-matched analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:356-365.
4. Co M, Ng J, Kwong A. De-novo metastatic breast cancers with or without primary tumor resection: a 10 year study. *Cancer Treat Res Commun.* 2019;19:1-5.
 5. Xiao W, Zou Y, Zheng S, et al. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44:1504-1512.
 6. Gera R, Hage Chehade HEL, Wazir U, et al. Locoregional therapy of the primary tumour in de novo stage IV breast cancer in 216066 patients: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:2952.
 7. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Primary surgery in patients with de novo stage IV breast cancer; finalizing the protocol MF07-01 randomized clinical trial. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2019; San Antonio, TX.
 8. Wong Y, Raghavendra A, Hatzis C, et al. Long-term survival of de novo stage IV HER2 positive breast cancers treated with HER2-targeted therapy. *Oncologist.* 2019;24:313-318.
 9. Kommalapati A, Tella S, Goyal G, et al. A prognostic scoring model for survival after locoregional therapy in de novo stage IV breast cancer. *Breast Ca Res.* 2018;170:677-685.
 10. Lin C, Wu J, Ding S, et al. Subdivision of M1 stage for de novo metastatic breast cancer to better predict prognosis and response to primary tumor surgery. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:1521-1528.
 11. Akay C, Ueno N, Chisholm G, et al. Primary tumor resection as a component of multimodality treatment may improve local control and survival in stage IV inflammatory breast cancer. *Cancer.* 2014;120:1319-1328.
 12. King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *J Clin Oncol.* 2016;34:1000-1006.
 13. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1380-1388.
 14. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, et al. Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer: outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG-28 POSYITIVE trial. *Ann Surg.* 2019;269:1163-1169.
 15. Díaz de la Noval, B., Frías Aldeguer, L., Zarbakhsh Etemandi, S., et al. Breast Reconstruction in Metastatic Breast Cancer: Report of an Institutional Experience and Review of Literature. *Indian J Gynecol Oncolog* 2017;14:15.
 16. Durrant CA, Khatib M, Macneill F, James S, Harris P. Mastectomy and reconstruction in stage IV breast cancer: a survey of UK breast and plastic surgeons. *Breast.* 2011;20(4):373-379.
 17. Chirappapha P, Chansoon T, Bureewong S, et al. Is It Reasonable to Use Indocyanine Green Fluorescence Imaging to Determine the Border of Pedicled TRAM Flap Zone IV?. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(9):e3093.
 18. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary tumor in women presenting with

- denovo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01). *J Clin Oncol.* 2017;34(15suppl);Abstract 1005.
19. Warschkow R, Güller U, Tarantino I, et al. Improved Survival After Primary Tumor Surgery in Metastatic Breast Cancer: A Propensity-adjusted, Population-based SEER Trend Analysis. *Ann Surg.* 2016;263(6):1188-1198.
 20. Yoo TK, Chae BJ, Kim SJ, et al. Identifying long-term survivors among metastatic breast cancer patients undergoing primary tumor surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):109-118.
 21. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2743-2749.
 22. Thill M, Jackisch C, Janni W, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel).* 2019;14(4):247-255.
 23. Thill M, Friedrich M, Kolberg-Liedtke C, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel).* 2021;16(3):228-235.
 24. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3978-3986.
 25. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649.
 26. Howlader M, Heaton N, Relá M. Resection of liver metastases from breast cancer: towards a management guideline. *Int J Surg.* 2011;9(4):285-91.
 27. Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery.* 2012;151(5):710-716.
 28. Verriest C, Berardi G, Tomassini F, et al. Resection of single metachronous liver metastases from breast cancer stage I-II yield excellent overall and disease-free survival. Single center experience and review of the literature. *Dig Surg.* 2015;32(1):52-59.
 29. Dittmar Y, Altendorf-Hofmann A, Schüle S, et al. Liver resection in selected patients with metastatic breast cancer: a single-centre analysis and review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(8):1317-1325.
 30. Margonis GA, Buettner S, Sasaki K, et al. The role of liver-directed surgery in patients with hepatic metastasis from primary breast cancer: a multi-institutional analysis. *HPB (Oxford).* 2016;18(8):700-705.

ระบบการรายงานผล: การตัดชิ้นเนื้อด้วยเข็มขนาดเล็กในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม The pathological reporting system of breast cytology and core needle biopsy specimens

ชัยวัชร อภิวานสิริ

บทนำ

แนวปฏิบัติที่ยอมรับกันว่าเป็นหลักการของการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมก่อนเริ่มการรักษา เพื่อความถูกต้องสูงสุดในการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม คือ การประเมินผลร่วมของการตรวจพบจากสามทาง (triple assessment) อันประกอบด้วย ข้อมูลและหรือการตรวจทางคลินิก ผลตรวจทางรังสีวิทยา และผลตรวจทางพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อ ซึ่งมักใช้วิธีการเจาะตรวจชิ้นเนื้อขนาดเล็ก

การตัดชิ้นเนื้อขนาดเล็กด้วยเข็มมี 2 ประเภท ได้แก่ การตัดชิ้นเนื้อขนาดเล็กโดยใช้การเจาะดูด และตัดโดยเข็มเล็กเพื่อเตรียมตัวอย่างแบบเซลล์วิทยา (Fine needle aspiration biopsy, FNA) และการตัดชิ้นเนื้อขนาดเล็กโดยใช้การยิงและตัดโดยเข็มโตเพื่อเตรียมตัวอย่างแบบเนื้อเยื่อ (Core needle biopsy, CNB) เนื่องจากการได้มาของตัวอย่างที่ต่างกัน และมีปัจจัยของการได้ความสมบูรณ์ของตัวอย่างที่เกี่ยวข้องกับความชำนาญของแพทย์ผู้ทำหัตถการ ปัจจุบันระบบการอ่านผลแบบการแบ่งเป็นชั้น (กลุ่ม) จากไม่น่าจะใช่มะเร็งจนถึงใช่มะเร็ง จึงเป็นที่นิยมเพื่อใช้เป็นแนวทางที่จะสื่อถึงคำแนะนำที่ควรดูแลต่อไป

การอ่านและรายงานผลตรวจทางเซลล์วิทยา¹⁻⁴

มีความพยายามสร้างระบบอ่านและรายงานผลการตรวจทางเซลล์วิทยาของสิ่งเจาะดูดจากเต้านม เพื่อให้การรายงานผลเป็นไปในแนวทางเดียวกัน และสามารถสื่อสารได้อย่างตรงกันระหว่างพยาธิแพทย์ผู้อ่านผลกับแพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วย โดยระบบการรายงานผลที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ The International

Academy of Cytology (IAC) System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy (FNAB) Cytology หรือ The Yokohama System ซึ่งจัดกลุ่มการรายงานผลออกเป็น 5 กลุ่มดังนี้

1. Insufficient/inadequate
2. Benign
3. Atypical
4. Suspicious of malignancy
5. Malignant

โดยแต่ละกลุ่มจะมีความเสี่ยงที่รอยโรคนั้นจะเป็นมะเร็ง (risk of malignancy; ROM) แตกต่างกันออกไปดังตาราง

ลักษณะทางเซลล์วิทยาของกลุ่มการรายงานผลตาม The Yokohama System

1. Insufficient/inadequate

หมายถึง สเมียร์สไลด์มีเซลล์น้อยมาก หรือพบปัญหาทางเทคนิค เช่น การสเมียร์ทำไม่ได้ไม่ดี หรือการ fixation ไม่เหมาะสม จนไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้

การพิจารณาว่า สเมียร์สไลด์ ไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย ต้องคำนึงถึง clinical และ imaging findings เสมอ โดยหากรอยโรคมีลักษณะเป็นก้อนที่คลำได้ (palpable mass) และขนาดของก้อนไม่ได้เล็กลงเมื่อทำการเจาะตรวจ ควรพบกลุ่มของเซลล์เยื่อบุ (epithelial cells) อย่างน้อยเจ็ดกลุ่ม โดยแต่ละกลุ่มมีเซลล์ตั้งแต่ 20 เซลล์ขึ้นไป แต่ถ้าหากพบว่าเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเข้าเกณฑ์ของ atypia เป็นอย่างน้อย สามารถให้การวินิจฉัย Atypical ได้

Category	ROM, %	แนวปฏิบัติ
1. Insufficient/inadequate	2.6–4.8	FNAB ซ้ำในกรณี imaging บ่งชี้ถึง benign lesion ทำ CNB ถ้า ผล imaging มีลักษณะ indeterminate หรือ suspicious
2. Benign	1.4–2.3	ถ้าผล “triple test” เป็น benign ไม่จำเป็นต้องทำ biopsy ต่อ ถ้าผลตรวจทาง clinical และ/หรือ imaging มีลักษณะ indeterminate หรือ suspicious ให้ทำ FNAB ซ้ำ หรือทำ CNB
3. Atypical	13–15.7	FNAB ซ้ำในกรณีที่พิจารณาว่าผล atypia เกิดจากปัญหาทางเทคนิค ในกรณีที่พิจารณาว่าผล atypia ไม่ได้เกิดจากปัญหาทางเทคนิค อาจเลือกทำ FNAB ซ้ำ หรือทำ CNB
4. Suspicious	84.6–97.1	แนะนำให้ทำ CNB
5. Malignant	99.0–100	ถ้าผลตรวจทาง clinical และ/หรือ imaging ไม่เป็นไปในทางเดียวกับผล FNAB แนะนำให้ทำ CNB ถ้าผลตรวจทาง clinical และ/หรือ imaging เป็นไปในทางเดียวกับผล FNAB สามารถพิจารณาทำ definitive management เช่น การผ่าตัดได้

คำย่อ: ROM, risk of malignancy; FNAB, fine-needle aspiration biopsy; CNB, core-needle biopsy

เลย โดยไม่จำเป็นต้องคำนึงถึงจำนวนเซลล์

ในรอยโรคบางอย่างอาจไม่จำเป็นต้องมี epithelial cells ครบตามเกณฑ์ก็ได้ หากลักษณะที่ตรวจพบทางเซลล์วิทยา เข้าได้กับผลทาง clinical และ imaging findings เช่น

- Pus consistent with an abscess
- A proteinaceous background with or without histiocytes consistent with cyst contents when the cyst has been drained under imaging or has no residual mass to palpation
- fat tissue fragments consistent with a lipoma or fatty nodule
- spindle cell lesions
- fat necrosis
- reactive lymphoid material consistent

with an intramammary lymph node

หากให้การวินิจฉัยว่า Insufficient/inadequate ในใบรายงานผลควรระบุเหตุผลในการวินิจฉัยเสมอ

2. Benign

หมายถึง ลักษณะทางเซลล์วิทยาของสิ่งที่ตรวจพบมีลักษณะเป็น benign โดยอาจจะสามารถให้การวินิจฉัยรอยโรคเฉพาะเจาะจงลงไปได้ หรืออาจไม่สามารถให้การวินิจฉัยรอยโรคเฉพาะเจาะจงลงไปก็ได้

ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่พบได้บ่อยที่สามารถให้การวินิจฉัย benign ได้ เช่น

- Acute mastitis and breast abscess
- Granulomatous mastitis
- Foreign body reactions
- Fat necrosis
- Cysts with apocrine sheets in a

proteinaceous background

- Granular proteinaceous background with no epithelium and there is correlation with imaging and clinical findings and the cyst completely drained

- Fibrocystic change with apocrine sheets and small cohesive ductal epithelial tissue fragments in a proteinaceous background

- Lactational change with small acinar sheets of vacuolated cells and stripped acinar nuclei in a milky proteinaceous background

- Normal breast with lobules and small terminal ductular tissue fragments in a clean background with bare bipolar nuclei

- Usual epithelial hyperplasia with cohesive large ductal epithelial tissue fragments with myoepithelial cells and with bare bipolar nuclei in a clean background

- Fibroadenoma with similar large ductal epithelial tissue fragments and plentiful bare bipolar nuclei and fibrillary or rounded stromal fragments

- Gynaecomastia resembles epithelial hyperplasia with or without scanty stroma in male patients

- Intramammary lymph nodes show a heterogeneous lymphoid population with predominantly small lymphocytes

3. Atypical

หมายถึง ตรวจพบลักษณะทางเซลล์วิทยาที่ส่วนใหญ่เข้าได้กับรอยโรคแบบ benign แต่พบลักษณะบางประการที่อาจพบได้ในรอยโรคแบบ malignant

ลักษณะทางเซลล์วิทยาในกลุ่ม atypical

เช่น

- High cellularity
- Increased dispersal of single intact cells
- Enlargement and pleomorphism of nuclei
- Presence of necrosis or mucin
- Complex micropapillary or cribriform

architecture of epithelial tissue fragments

รอยโรคที่มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางเซลล์วิทยาดังกล่าว มีได้ทั้ง usual epithelial hyperplasia, fibrocystic change, fibroadenoma, radial scars และ intraductal papilloma และกลุ่ม spindle cell lesion เช่น cellular fibroadenoma และ low grade phyllodes tumors ซึ่งอาจแยกกันได้ง่าย นอกจากนี้รอยโรคที่เป็น malignant บางอย่างก็สามารถมีลักษณะทางเซลล์วิทยาแบบ atypical ได้ เช่น lobular carcinoma in situ และ invasive lobular carcinoma อาจพบลักษณะ low cellularity ในสเมียร์ได้ นอกจากนี้เซลล์มะเร็งดังกล่าวอาจมีลักษณะเพียง mildly atypical ซึ่งทำให้แยกได้ยากจาก proliferative lesion อื่น เช่น fibroadenoma ได้

4. Suspicious of malignancy

หมายถึง ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่ตรวจพบส่วนใหญ่เข้าได้กับรอยโรคที่เป็น malignant อย่างไรก็ตาม มีปัจจัยบางอย่างที่อาจยังไม่เพียงพอในการให้การวินิจฉัย malignancy ทั้งปริมาณของเซลล์ที่ผิดปกติไม่เพียงพอ หรือเกิดจากคุณภาพของสไลด์ก็ได้

การให้การวินิจฉัยกลุ่ม suspicious of malignancy ควรระบุประเภทของ malignancy ที่เข้าได้ไว้ในใบรายงานผลด้วย ลักษณะทางเซลล์วิทยาในกลุ่ม suspicious of malignancy มักจะมีลักษณะดังนี้

- Highly cellular smears
- A pattern of large tissue fragments showing cribriform, micropapillary or papillary architecture
- A variable but often marked increase in dispersed single cells showing mild to moderate nuclear atypia
- A greatly reduced number or total lack of myoepithelial cells associated with the epithelial tissue fragments
- Scant or absent bare bipolar nuclei in the background

5. Malignant

หมายถึง ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่ตรวจพบเข้าได้กับรอยโรคที่เป็น malignant และควรระบุประเภทของ malignancy ที่เข้าได้ไว้ด้วยเสมอ

การให้การวินิจฉัย Malignancy ควรทำในกลุ่มที่ลักษณะทางเซลล์วิทยาที่ตรวจพบเข้าได้กับรอยโรคที่เป็น malignant โดยไม่มีลักษณะใดคัดค้านหรือไม่เป็นไปตามที่ควรจะเป็น กลุ่ม malignancy มักจะมีลักษณะทางเซลล์วิทยาดังนี้

- High cellularity
- Prominent dispersal of single cells
- Crowded tissue fragments with overlapping nuclei
- Nuclear enlargement, anisonucleosis, pleomorphism of the nuclear margin, size and chromatin, hyperchromasia and prominent nucleoli

ลักษณะทางเซลล์วิทยาบางอย่าง อาจช่วยบ่งชี้ถึงการลุกลามของเซลล์มะเร็งเข้าไปในเนื้อเยื่อข้างเคียง (invasive carcinoma) ได้ อย่างไรก็ตาม

การแยกระหว่าง invasive carcinoma และ in situ carcinoma ทาง cytology ยังทำได้ยาก ในกรณีดังกล่าวการทำ core needle biopsy จะช่วยแยกได้ดีกว่า และยังสามารถนำชิ้นเนื้อไปตรวจเพิ่มเติม เช่น ย้อม immunohistochemical staining ได้อีกด้วย

การอ่านและรายงานผลตรวจทางพยาธิวิทยา

เนื้อเยื่อ⁵⁻⁸

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่อาจตรวจพบได้จากสิ่งส่งตรวจประเภท CNB นั้น มีหลากหลายมาก ลักษณะทางพยาธิวิทยาบางอย่าง อาจง่ายต่อการให้การวินิจฉัยแบบเฉพาะเจาะจง ในขณะที่ลักษณะบางอย่าง อาจไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่เฉพาะเจาะจงได้ โดยทั่วไปลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สามารถพบได้ใน CNB สามารถจัดกลุ่มได้ออกเป็นห้ากลุ่มหลัก ดังนี้

1. Normal tissue
2. Benign lesion
3. Lesion of uncertain malignant potential
4. Suspicious for malignancy lesion
5. Malignancy

การแบ่งกลุ่มลักษณะทางพยาธิวิทยาดังกล่าวจะคำนึงถึงลักษณะที่ตรวจพบทางจุลพยาธิวิทยาเท่านั้น แต่การแปลผลในขั้นตอนท้ายสุด แพทย์ผู้ทำการดูแลรักษาผู้ป่วยจะต้องอาศัยข้อมูลทั้งประวัติ ตรวจร่างกาย ผลการวินิจฉัยทางรังสีวิทยา และผลทางพยาธิวิทยา ดังกล่าวประมวลเข้าด้วยกัน เพื่อพิจารณาว่าผลทางพยาธิวิทยาที่ได้สามารถอธิบายรอยโรคผู้ป่วยได้หรือไม่ และต้องทำการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างไรต่อไป ลักษณะทางพยาธิวิทยาในกลุ่มต่าง ๆ มีรายละเอียดดังนี้

1. Normal tissue

ลักษณะทางพยาธิวิทยาในกลุ่มนี้ หมายถึง

สิ่งที่ตรวจพบมีเพียงเนื้อเยื่อปกติเท่านั้น โดยอาจพบเนื้อเยื่อเต้านมที่มีเยื่อท่อน้ำนม (breast duct and lobule) หรือพบเพียงเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่เป็นส่วนประกอบส่วนหนึ่งของเนื้อเยื่อเต้านมปกติโดยไม่พบส่วนของเยื่อท่อน้ำนมก็ได้ การพบเพียงเนื้อเยื่อปกติ ต้องแปลผลร่วมกับลักษณะที่ตรวจพบจากประวัติ ตรวจร่างกาย และภาพถ่ายรังสีวิทยา โดยอาจหมายถึงการ biopsy ครั้งนี้ไม่ได้รอยโรคออกมาก็ได้ หากผลเนื้อเยื่อปกติไม่ได้อธิบายรอยโรคที่ตรวจพบ ลักษณะหนึ่งที่สำคัญที่ต้องพิจารณาร่วมกับภาพถ่ายทางรังสีวิทยา คือ การตรวจพบผลึกแคลเซียม (calcification) ซึ่งหากรอยโรคที่ทำการตัดมี calcification และลักษณะทางพยาธิวิทยาตรวจพบ calcification ที่เข้าได้กับภาพถ่ายรังสีวิทยา สิ่งที่ตรวจพบก็อาจถือว่าสามารถอธิบายรอยโรคได้

นอกจากนี้ รอยโรคแบบ benign บางอย่างสามารถตรวจพบเพียงเนื้อเยื่อปกติใน CNB ได้ เช่น การตรวจพบเพียงเนื้อเยื่อไขมัน ในรอยโรคที่เป็น lipoma หรือพบเพียงเนื้อเยื่อเต้านมปกติใน mammary hamartoma เป็นต้น

2. Benign lesion

ลักษณะทางพยาธิวิทยาในกลุ่มนี้ หมายถึงตรวจพบความผิดปกติแบบ benign โดยอาจสามารถให้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาแบบเฉพาะเจาะจงลงไปได้ เช่น fibroadenoma, fibrocystic change, sclerosing adenosis, duct ectasia, abscess, fat necrosis เป็นต้น หรือตรวจพบความผิดปกติที่เข้าได้กับรอยโรคแบบ benign แต่อาจไม่สามารถให้การวินิจฉัยความผิดปกติเฉพาะเจาะจงลงไปได้ การแปลผลต้องทำร่วมกับลักษณะที่ตรวจพบจากประวัติ ตรวจร่างกาย และภาพถ่ายรังสีวิทยา ว่าลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาสามารถเข้าได้

กับรอยโรคใด

3. Lesion of uncertain malignant potential

ลักษณะทางพยาธิวิทยาในกลุ่มนี้ หมายถึงตรวจพบความผิดปกติแบบ benign ใน CNB แต่รอยโรคดังกล่าวอาจมีความหลากหลายทางจุลพยาธิวิทยา หรือเป็นรอยโรคที่ถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับรอยโรคแบบมะเร็ง (malignant lesion) ซึ่งอาจต้องได้รับการดูแลรักษาที่แตกต่างกันออกไป รอยโรคในกลุ่มนี้ได้แก่

3.1 Atypical intraductal epithelial proliferation

รอยโรคในกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่หมายถึงรอยโรคที่มีลักษณะคล้าย ductal carcinoma in situ แต่ยังไม่เพียงพอที่จะให้การวินิจฉัยได้ รอยโรคในกลุ่มนี้ เช่น atypical ductal hyperplasia (ADH), flat epithelial atypia, apocrine atypia เป็นต้น โดยรอยโรคดังกล่าวอาจสัมพันธ์กับรอยโรคที่ใหญ่กว่าในตัวตนใช้ โดยส่วนใหญ่รอยโรคในกลุ่มนี้ จะแนะนำให้ทำการตัดชิ้นเนื้อ เพื่อนำรอยโรคออกมาตรวจทั้งหมด (Excisional biopsy) เพื่อให้ทราบถึงขนาดและลักษณะที่แท้จริงทั้งหมดของ lesion และให้การวินิจฉัยท้ายสุดได้

3.2 Lobular neoplasia

รอยโรคในกลุ่มนี้ หมายถึง classical lobular neoplasia ซึ่งประกอบไปด้วย atypical lobular hyperplasia (ALH) และ lobular carcinoma in situ (LCIS) รอยโรคทั้งสองแบบมักตรวจพบโดยบังเอิญร่วมกับรอยโรคอื่นที่ตรวจพบจากการตรวจร่างกาย และภาพถ่ายทางรังสีวิทยา และไม่ได้เป็นข้อบ่งชี้ให้ทำการผ่าตัดเพื่อตัดชิ้นเนื้อเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม หากใน CNB ไม่พบลักษณะอื่นที่สามารถอธิบายรอยโรคที่ตรวจพบจากการตรวจร่างกายและภาพถ่ายทางรังสีวิทยาได้ การตรวจพบเพียง classical lobular neoplasia อาจถือว่า CNB นั้นไม่อธิบายรอยโรค

และอาจต้องการการตรวจเพิ่มเติมต่อไป นอกจากนี้ต้องระวังว่า รอยโรคในกลุ่มนี้จะหมายถึง classical lobular neoplasia เท่านั้น โดย pleomorphic lobular carcinoma in situ (pleomorphic LCIS) จะจัดอยู่ในกลุ่มของ malignancy ที่ต้องการการดูแลรักษาที่แตกต่างออกไป

3.3 Cellular fibroepithelial lesion/benign phyllodes tumor

รอยโรคในกลุ่มนี้ ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ตรวจพบจะประกอบไปด้วย fibroepithelial lesion ที่มีลักษณะบางอย่างเข้าได้กับ benign phyllodes tumor เช่น มี area of hypercellularity, stromal overgrowth, stromal fragmentation, stromal atypia หรือตรวจพบ mitoses เพิ่มมากขึ้น (อาจมากกว่า 3 ใน 10 high power fields) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม phyllodes tumor อาจมีบริเวณที่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาคล้าย fibroadenoma ได้ ข้อมูลทางคลินิก เช่น ขนาดของก้อนและลักษณะการโตของก้อนจะช่วยให้ข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้

3.4 Papillary lesion

ลักษณะรอยโรคแบบ papillary lesion อาจมีความหลากหลายทางจุลพยาธิวิทยา และชิ้นเนื้อ CNB อาจไม่ได้ลักษณะทั้งหมดของรอยโรคนั้นมาได้ ดังนั้น รอยโรคที่ตรวจพบว่ามีลักษณะเป็น papillary lesion จะจัดอยู่ในกลุ่ม lesion of uncertain malignant potential และอาจต้องมีการสื่อสารกับแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยในการวางแผนการรักษาต่อไป papillary lesion ที่ไม่พบ cytologic atypia อาจพิจารณาทำ vacuum-assisted excision ได้ แต่หากตรวจพบ cytologic atypia ใน papillary lesion ส่วนใหญ่จะแนะนำให้ทำ surgical excision เพื่อให้

สามารถตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของรอยโรคทั้งหมดและให้การวินิจฉัยสุดท้ายต่อไป

3.5 Radial scar and Mucocele-like lesions

Radial scar และ Mucocele-like lesions พบว่าหากรอยโรคดังกล่าวไม่มี cytologic atypia จะมีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงในการมีรอยโรคแบบ malignancy ในตัวคนไข้ที่ค่อนข้างต่ำ และการทำ vacuum-assisted excision ของรอยโรคที่เหลืออยู่สามารถพิจารณาได้ อย่างไรก็ตามหากรอยโรคที่พบพร้อมกับ cytologic atypia พบว่ามีความเสี่ยงที่สูงขึ้นที่อาจมีรอยโรคแบบ malignancy ในตัวคนไข้ และส่วนใหญ่จะแนะนำให้ทำ surgical excision เพิ่มเติมต่อไป

4. Suspicious for malignancy lesion

รอยโรคในกลุ่มนี้ หมายถึงรอยโรคที่มีลักษณะของ malignancy แต่มีลักษณะบางอย่างที่อาจไม่สามารถให้การวินิจฉัย malignancy อย่างเต็มที่ได้ เช่น พบ crush หรือ poorly fixed artifacts ของเซลล์มะเร็งจนไม่สามารถให้การวินิจฉัย malignancy ได้ หรือพบกลุ่มของเซลล์มะเร็งขนาดเล็กมากที่อาจหลุดอยู่ในเส้นเลือดหรือท่อน้ำเหลือง (lymphovascular space) เท่านั้น นอกจากนี้รอยโรคแบบ intraductal proliferation ที่ไม่ใช่ high grade และพบรอยโรคอยู่เพียงไม่กี่ ductal spaces ซึ่งรอยโรคนั้นอาจเป็น low-to-intermediate grade ductal carcinoma in situ หรือ atypical ductal hyperplasia (ADH) ก็ได้ จะจัดอยู่ในกลุ่มนี้ การดูแลรักษาคนไข้ในกลุ่มนี้ อาจต้องทำ CNB ซ้ำ หรือ vacuum-assisted biopsy เพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อมากขึ้นและได้การวินิจฉัยแบบ definitive diagnosis ที่ถูกต้อง และวางแผนการผ่าตัดเพื่อรักษาต่อไป

5. Malignancy

รอยโรคแบบ malignancy หมายถึง พบลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้กับ malignancy lesion โดยอาจเป็นรอยโรคในระยะที่ยังไม่ลุกลาม (in situ lesion) ได้แก่ ductal carcinoma in situ (DCIS), malignant papillary lesion และ pleomorphic lobular carcinoma in situ (pleomorphic LCIS) หรือรอยโรคในระยะลุกลาม (invasive carcinoma) รอยโรคของมะเร็งอื่น ๆ เช่น lymphoma, metastatic malignancy และ sarcoma ก็จัดอยู่ในกลุ่มนี้

การตรวจวินิจฉัยชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาของ CNB โดยพยาธิแพทย์นั้น โดยส่วนใหญ่ผลอ่านทางรังสีวิทยาอาจไม่จำเป็นต้องการออกผลอ่านชิ้นเนื้อ แต่ผลอ่านทางรังสีวิทยาจะมีประโยชน์สำหรับแพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยเพื่อใช้แปลผลร่วมกับผลอ่านทางพยาธิวิทยา นอกจากนี้หากการส่งตรวจ CNB พยาธิแพทย์ได้ข้อมูลครบถ้วนทั้งลักษณะทางคลินิกและผลอ่านทางรังสีวิทยา ทั้งจากในแบบฟอร์มการส่งตรวจ หรือจากการประชุมปรึกษาร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ พยาธิแพทย์อาจสามารถให้ความเห็นเพิ่มเติมถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ตรวจพบเมื่อคำหนึ่งถึงข้อมูลอื่น ๆ ได้ เช่น ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ตรวจพบจากชิ้นเนื้อสามารถเข้าได้กับสิ่งที่ตรวจพบทางคลินิกและผลอ่านทางรังสีวิทยาหรือไม่ เพื่อช่วยในการตัดสินใจดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

การอภิปรายและสรุป⁸⁻¹¹

การตัดชิ้นเนื้อขนาดเล็กด้วยวิธี FNA และ CNB มีข้อดีข้อด้อยที่แตกต่างกัน ซึ่งแพทย์ผู้ดูแลรักษาควรคำนึงถึงและเลือกวิธีการให้เหมาะสม โดยทั่วไปการพิจารณาระหว่างสองวิธีดังกล่าว มีข้อแนะนำตามลักษณะของรอยโรคที่ตรวจพบจากภาพวินิจฉัยทางรังสีวิทยาดังนี้

- **Simple cyst** รอยโรคที่มีลักษณะเป็น simple cysts โดยไม่มีอาการอื่นใด โดยทั่วไปอาจไม่จำเป็นต้องทำ FNA หากต้องการให้ได้การวินิจฉัยพยาธิสภาพของ cyst แนะนำให้ทำ FNA แล้วส่งของเหลวที่ได้ไปตรวจทางเซลล์วิทยา ไม่แนะนำให้ทำ CNB

- **Complex cystic lesion** สามารถเลือกพิจารณาได้ทั้ง FNA และ CNB แต่แนะนำให้พิจารณาทำ CNB ในกรณีที่ FNA แล้วไม่ได้ของเหลวใด ๆ ออกมา หรือรอยโรคอาจไม่ใช่กลุ่ม benign หรือหลังเจาะดูดของเหลวจาก cyst ออกมาแล้วยังพบว่ามียูก้อน (residual mass) หลงเหลืออยู่

- **Circumscribed solid mass** แนะนำให้ทำ CNB

- **Spiculated lesion** แนะนำให้ทำ CNB และควรระบุลักษณะรอยโรคที่พบไว้ในแบบฟอร์มส่งตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยเสมอ

- **Architectural distortion lesion** แนะนำให้ทำ CNB และควรระบุลักษณะรอยโรคที่พบไว้ในแบบฟอร์มส่งตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยเสมอ

- **Calcification with or without out mass lesion** แนะนำให้ทำ CNB และหากเป็นไปได้อาจทำ imaging เพื่อยืนยันว่าชิ้นเนื้อที่ส่งมี calcification และควรระบุว่ารอยโรคที่ทำ CNB นี้มี calcification ในแบบฟอร์มส่งตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยเสมอ เพื่อให้พยาธิแพทย์รับทราบและค้นหาบริเวณที่มี calcification ในสไลด์ชิ้นเนื้อที่เข้าได้กับผลตรวจทางรังสีวิทยา

- **Multiple suspicious solid lesion** แนะนำให้ทำ CNB โดยหากมีรอยโรคหลายตำแหน่ง ควรทำ CNB อย่างน้อยสองตำแหน่งที่น่าสงสัยมากที่สุด หรืออย่างน้อยสอง CNB ของรอยโรคสองตำแหน่งที่แยกกัน

- **Axillary lymph node** สามารถเลือก

พิจารณาได้ทั้ง FNA และ CNB การตรวจมักทำภายใต้การระบุตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองที่สงสัยพยาธิสภาพโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์ (ultrasound-guided) โดยแต่ละวิธีจะมีข้อดีข้อเสียที่แตกต่างกันคือ FNA จะทำได้ง่ายกว่า เสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่า และจากรายงานการศึกษาพบว่า FNA พบภาวะแทรกซ้อนหลังทำน้อยกว่าการทำ CNB โดย FNA จะพบภาวะแทรกซ้อนได้ราวร้อยละ 1.3 ขณะที่ CNB จะสามารถพบภาวะแทรกซ้อนได้ราวร้อยละ 7.1 ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยคือ อาการปวด รอยขีด หรือเป็นก้อนเลือดซัง (hematoma) อย่างไรก็ตาม CNB พบว่ามีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ต่อการตรวจพบการแพร่กระจายของมะเร็งมายังต่อมน้ำเหลืองที่สูงกว่า FNA โดยมีรายงานการศึกษาว่า FNA มี sensitivity ราวร้อยละ 72 ถึง 79 และ specificity ราวร้อยละ 99 ถึง 100 ในขณะที่ CNB มี sensitivity ราวร้อยละ 77 ถึง 100 และ specificity อยู่ที่ร้อยละ 100⁹⁻¹¹ ดังนั้น การเลือกพิจารณาว่าจะทำ FNA หรือ CNB จึงต้องคำนึงถึงปัจจัยดังกล่าวข้างต้นรวมทั้งข้อจำกัดของแต่ละสถานที่และบุคลากรผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้องเสมอ

การตัดสินใจเนื้อขนาดเล็กด้วยเข็มทั้ง 2 ประเภท ได้แก่ FNA และ CNB เป็นส่วนหนึ่งของการประเมินผลร่วมของการตรวจพบจากสามทาง (triple assessment) ซึ่งแพทย์ผู้ทำการดูแลและวางแผนการรักษาผู้ป่วยควรคำนึงอยู่เสมอว่า ผลทางพยาธิวิทยาเป็นเพียงหนึ่งใน triple assessment และการแปลผลทางพยาธิวิทยาต้องทำร่วมกับผลประวัติ ตรวจร่างกาย และผลจากรังสีวิทยา โดยอาจต้องมีการพิจารณา

ทำการตัดสินใจเนื้อซ้ำในกรณีที่พิจารณาแล้วว่าผลที่ตรวจพบจาก FNA หรือ CNB ไม่อธิบายสิ่งที่ตรวจพบจากผลประวัติ ตรวจร่างกาย และผลจากรังสีวิทยา การคำนึงถึงหลัก triple assessment อยู่เสมอจะช่วยให้การวินิจฉัยรอยโรคของเต้านมมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น นอกจากนี้ ในสถานที่ที่มีบุคลากรผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านครบถ้วน โดยเฉพาะอย่างยิ่งพยาธิแพทย์ รังสีแพทย์ ศัลยแพทย์ และอายุรแพทย์ มะเร็ง การจัดให้มีการประชุมปรึกษาร่วมกันเป็นการประชุมของทีมสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team conference) อย่างสม่ำเสมอเพื่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญในแต่ละด้านได้อภิปรายถึงผลที่ตรวจพบและประมวลผลตรวจเข้าด้วยกัน จะช่วยยกระดับให้การวินิจฉัยและวางแผนการรักษาผู้ป่วยโรคเต้านมเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Board WC of TE, editor. Breast Tumours: WHO Classification of Tumours. 5th edition. World Health Organization; 2019. 368 p.
2. Field AS, Raymond WA, Rickard M et al. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. *Acta Cytologica* 2019;63:257-273. <https://doi.org/10.1159/000499509>
3. Andrew Field, Wendy Raymond, Fernando Schmitt (Eds.). The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. Springer Nature Switzerland AG 2020 <https://doi.org/10.1007/978-3-030-26883-1>
4. Marabi M, Aphivatanasiri C, Jamidi SK, Wang C, Li JJ, Hung EH, et al. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Cytopathology showed improved diagnostic accuracy. *Cancer Cytopathol.* 2021 May 24;cncy.22451.
5. Ellis IO. Best Practice No 179: Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *Journal of Clinical Pathology.* 2004 Sep 1;57(9):897—902.
6. Bilous M. Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol.* 2010 May;23(S2):S36—45.
7. Anderson DN, Cooke DJ, Ellis PIO et al. : 74. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening, The Royal College of Pathologists, June 2016.
8. Australia C. Position Statement on the use of fine needle aspiration and core biopsy of the breast in the Breast Screen Australia program. Cancer Australia; 2020 Available from: <https://www.canceraustralia.gov.au/publications-and-resources/position-statements/position-statement-use-fine-needle-aspiration-and-core-biopsy-breast-breast-screen-australia-program>
9. Pyo J-S, Jung J, Lee SG, et al. Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology and Core-Needle Biopsy in the Assessment of the Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer—A Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2020 Sep 18;10(9):717.
10. Sun SX, Moseley TW, Kuerer HM, et al. Imaging-Based Approach to Axillary Lymph Node Staging and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Breast Cancer. *American Journal of Roentgenology.* 2020 Feb;214(2):249—258.
11. Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, et al. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *British Journal of Surgery.* 2018 Aug 7;105(10):1244—1253.

งานบริการที่เกี่ยวเนื่องกับการให้คำปรึกษาทางพยาธิวิทยาประจำตัว Intraoperative consultation of breast cancer

วันวิสาข ติมะคุณ

บทนำ

งานบริการส่วนใหญ่ในทางพยาธิวิทยาเป็นการส่งตัวอย่างที่ได้รับการตรึงเซลล์และเนื้อเยื่อและมีกระบวนการจัดการให้เป็นสไลด์ที่จะส่งมาให้พยาธิแพทย์ทำการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามมีงานบริการที่แม้จะเป็นงานส่วนน้อย แต่ก็มีความสำคัญและท้าทายสำหรับพยาธิแพทย์ คือการตรวจชิ้นเนื้อตัวอย่างที่เป็นชิ้นเนื้อสด ที่ต้องรายงานข้อมูลเพื่อการตัดสินใจของศัลยแพทย์ขณะทำการผ่าตัด ความสำคัญในแนวปฏิบัติคือ ต้องสามารถลดข้อผิดพลาดของการให้คำปรึกษาซึ่งมีโอกาสเกิดขึ้นจากข้อจำกัดเรื่องประสิทธิภาพการเตรียมสไลด์ที่ด้อยกว่าปกติ การอ่านภายใต้ความกดดัน และการติดต่อสื่อสารที่ต้องรวดเร็ว

ที่มาและความสำคัญของการให้คำปรึกษาในระหว่างการผ่าตัด

การให้คำปรึกษาในระหว่างการผ่าตัด (intraoperative consultation) เป็นการให้ข้อมูลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาแบบเร่งด่วนแก่ศัลยแพทย์ เพื่อประกอบการตัดสินใจเลือกแนวทางการรักษาระหว่างที่ผู้ป่วยยังอยู่ในห้องผ่าตัด การวินิจฉัยในระหว่างการผ่าตัด ด้วยการตัดตรวจเนื้อเย็นแข็ง หรือ โฟรอสเซชัน (frozen section) ได้ถูกริเริ่มใช้ในงานทางศัลยพยาธิวิทยา โดย Louise B. Wilson ตั้งแต่ปี ค.ศ.1920¹ และได้มีการพัฒนาเทคนิครวมทั้งเพิ่มศักยภาพของเครื่องมือเพื่อการวินิจฉัยอย่างต่อเนื่องจนมาถึงปัจจุบันสำหรับในประเทศไทยนั้น อดุลย์รัตน์วิจิตราศิลป์ และคณะ² ได้เริ่มนำสี isosulfan blue มาใช้ในการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลของมะเร็งเต้านมใน ปี ค.ศ. 1999

ขั้นตอนทั่วไปสำหรับการเตรียมส่งส่งตรวจเพื่อขอคำปรึกษาระหว่างผ่าตัด

1. ศัลยแพทย์ส่งใบขอตรวจชิ้นเนื้อ (requisition form) โดยในใบขอตรวจชิ้นเนื้อ ควรประกอบด้วยรายละเอียดของผู้ป่วย ได้แก่ ชื่อ สกุล อายุ เพศ รหัสประจำตัวผู้ป่วย ลักษณะรอยโรค การวินิจฉัยก่อนหน้า ชนิดและวิธีการผ่าตัด ปัญหาที่ต้องการขอคำปรึกษาวินิจฉัย รายการที่ขอตรวจ วันเวลาที่ผ่าตัด ชื่อแพทย์ที่รับผลรายงาน หมายเลขโทรศัพท์ในห้องผ่าตัดเพื่อติดต่อรายงานผลการวินิจฉัย

2. สิ่งส่งตรวจต้องเป็นชิ้นเนื้อสด (fresh specimen) อาจห่อชิ้นเนื้อด้วยผ้าก๊อชชุบน้ำเกลือ normal saline solution ในอุณหภูมิห้อง บรรจุในภาชนะที่ปิดสนิท ติดชื่อ สกุล ชนิดและตำแหน่งของสิ่งส่งตรวจชัดเจน มีข้อควรระวัง คือห้ามแช่ชิ้นเนื้อในน้ำยาดองชิ้นเนื้อ เนื่องจากทำให้ชิ้นเนื้อเปลี่ยนแปลงสภาพ ไม่เหมาะในการตรวจด้วยวิธีโฟรอสเซชัน

3. หากศัลยแพทย์ต้องการให้ระบุตำแหน่งของการวินิจฉัยที่จำเพาะ เช่น ต้องการทราบตำแหน่ง resection margin ต้องทำสัญลักษณ์ระบุ เช่น ผูกไหม ทาสี หรือแยกภาชนะบรรจุ พร้อมติดป้ายระบุตำแหน่งให้ชัดเจน

4. ศัลยแพทย์ส่งชิ้นเนื้อแนบกับใบขอตรวจ มาที่ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาทันที เพื่อช่วยลดระยะเวลาการวินิจฉัยให้สั้นที่สุด

แนวทางการรายงานผลทางพยาธิวิทยา สำหรับการให้คำปรึกษาในระหว่างการผ่าตัด

ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย³ กำหนดแนวทางทั่วไปสำหรับการรายงานผลพยาธิวิทยาของการให้คำปรึกษาในระหว่างการผ่าตัดดังนี้

1. **ระยะเวลาการคอยผลการตรวจ (turnaround time)** ไม่ควรเกิน 30 นาที ภายหลังจากได้รับสิ่งส่งตรวจ ยกเว้นในกรณีที่ทำโพรสเช่นเซคชันมากกว่าหนึ่งชิ้น

2. **มีการตรวจสอบและยืนยันชื่อของผู้ป่วย** ก่อนจะรายงานผลการวินิจฉัยด้วยวาจา

3. **พยาธิแพทย์เป็นผู้ลงนามการวินิจฉัย และ** รายงานผลการวินิจฉัยด้วยวาจาแก่ศัลยแพทย์ พร้อมทั้งให้ศัลยแพทย์ตรวจทวนคำวินิจฉัย และบันทึกชื่อแพทย์ ผู้รับผล และเวลารายงานผล

4. **ชิ้นเนื้อโพรสเช่นเซคชันทุกชิ้น** ต้องทำเป็น permanent section และรายงานผลชิ้นสุดท้าย (final diagnosis)

5. **กรณีที่ผลการวินิจฉัยในระหว่างการผ่าตัด** ไม่ตรงกับผลการวินิจฉัยชิ้นสุดท้าย พยาธิแพทย์ต้องสรุปผลการวินิจฉัย และแจ้งให้ศัลยแพทย์ทราบ และรวมทั้งบันทึกสาเหตุไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

การขอคำปรึกษา: ระหว่างการผ่าตัดมะเร็งเต้านม

การขอคำปรึกษาระหว่างการผ่าตัดมะเร็งเต้านมที่นิยมทำในปัจจุบัน มักเป็นไปในสามกรณี ได้แก่

1. ประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (sentinel lymph node biopsy)
2. การวินิจฉัยมะเร็งของก้อนที่เต้านม (breast frozen section)
3. ประเมินสถานะของขอบก้อนมะเร็ง (parenchymal margin)

1. ประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล

การตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลในระหว่างการผ่าตัด มีประโยชน์ในการวินิจฉัยและการกำหนดแนวทางรักษา โดยเฉพาะในกลุ่มคนไข้ที่แพทย์ต้องการพิจารณาการรักษา ด้วยการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (axillary node dissection) จากการศึกษาของ Giuliano และคณะ^{4,5} พบว่า หากผู้ป่วยอยู่ในเงื่อนไขที่เหมาะสม เช่น เป็นการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านม ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็ก มีการกระจายของมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลไม่เกิน 2 ต่อมน้ำเหลือง ศัลยแพทย์อาจพิจารณาละเว้นการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ส่วนที่เหลือ ซึ่งจะช่วยลดความเสี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการบาดเจ็บของหลอดเลือดระหว่างการผ่าตัดได้

วิธีการตรวจหาต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลที่นิยมใช้ในประเทศไทย ปัจจุบันมีสามวิธีการ ได้แก่

1. **การใช้สี (blue dye technique** เช่น การใช้สี isosulfan blue)
2. **การใช้สารกัมมันตรังสี (isotope technique** เช่น การใช้ technetium colloid)
3. **การใช้สีและสารกัมมันตรังสีร่วมกัน (combined technique)** ทั้งนี้ขึ้นกับความพร้อมและความชำนาญของแต่ละสถาบัน

1.1 ขั้นตอนการตรวจ

1.1.1. ตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่า เมื่อพยาธิแพทย์ได้รับชิ้นเนื้อสดของเนื้อต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลแล้ว ให้ทำการตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่า บันทึกจำนวน และ วัดขนาด ของต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับมาทั้งหมด หากต่อมน้ำเหลืองอยู่ติดกันเป็นกลุ่ม ให้แยกแต่ละต่อมออกจากกัน กรณีที่ได้รับต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลจำนวนมากเกิน 3 ต่อมน้ำเหลือง พยาธิแพทย์อาจ

พิจารณาเลือกตรวจต่อมน้ำเหลือง 3 ต่อมนแรก ที่มีลักษณะเสี่ยงต่อการพบมะเร็งแพร่กระจายมาตรวจด้วยวิธีโพสเซนเซชัน ต่อมน้ำเหลืองที่เสี่ยงต่อการพบมะเร็งแพร่กระจาย ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองที่ติดสีฟ้า มีขนาดใหญ่ คล้ำได้แข็งกว่าปกติ ส่วนต่อมที่เหลือนำไปตรวจภายหลังตามวิธีปกติก็ได้ โดยการศึกษาของ Dabbs และคณะ⁶พบว่า การเลือกตรวจต่อมน้ำเหลือง 3 ต่อมนแรก จะช่วยลดเวลา turnaround time ในการวินิจฉัย และเพียงพอต่อการตรวจหาการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเต้านม

เมื่อตรวจภายนอกแล้ว ให้ทำการตัดฝานต่อมน้ำเหลือง เพื่อตรวจหน้าตัด (cut surface) ในทางปฏิบัตินิยมตัดขนานในแนวยาว (long axis) เนื่องจากสามารถตรวจหน้าตัดได้เร็ว และมีความสัมพันธ์กับตำแหน่งของ afferent lymphatic และบริเวณ subcapsular sinus ที่มักพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้บ่อย⁷⁻⁹

กรณีที่เห็นก้อนมะเร็งด้วยตาเปล่า (grossly positive nodes) พยาธิแพทย์สามารถเลือกส่งตรวจชิ้นเนื้อเฉพาะชิ้นที่เห็นก้อนมะเร็งได้ แต่ในกรณีที่ยังไม่เห็นก้อนมะเร็งจากการตรวจด้วยตาเปล่า (grossly negative nodes) แนะนำให้ส่งตรวจต่อมน้ำเหลืองทั้งต่อม ทุกหน้าตัด โดยตัดด้วยความหนาทุก 2-3 มิลลิเมตร เพื่อลดการเกิด false negative ต่อการวินิจฉัย macrometastasis^{7,9}

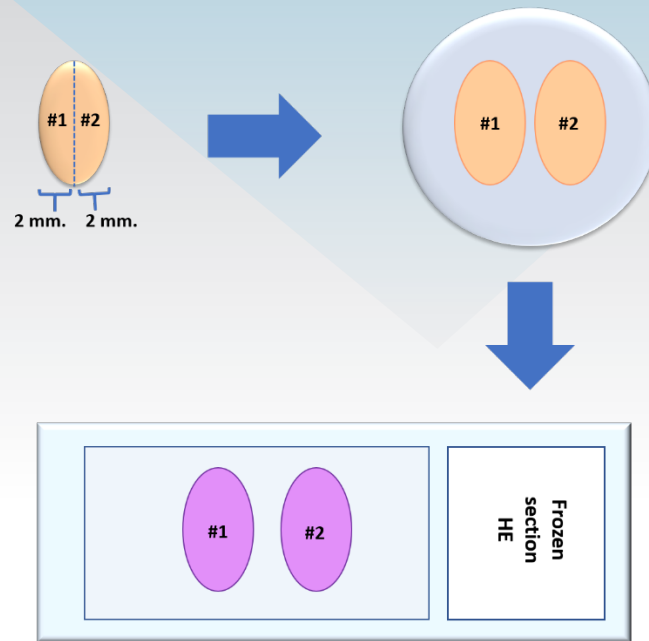
1.1.2. การเตรียมเนื้อเยื่อเพื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (section submission) วางหน้าตัดชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลืองที่จะทำเป็นบล็อกชิ้นเนื้อโพสเซนเซชันบนแท่นทำความเย็น โดยในหนึ่งบล็อกสามารถใส่ชิ้นเนื้อได้มากกว่า 1 ชิ้น แต่ต้องมาจากต่อมน้ำเหลืองเดียวกัน เพื่อป้องกันความสับสน และสะดวกในการนับจำนวน (แผนภาพที่ 1) หลังจากนั้นทำการบวกรับฝังชิ้นเนื้อ (tissue embedding) ด้วย

เจลนำความเย็น (Optimal cutting temperature compound) และตัดชิ้นเนื้อเพื่อทำสไลด์ ในเครื่องตัดชนิดแช่แข็ง (cryostat) ด้วยความหนาประมาณ 3-6 micrometers ต่อแผ่น การตั้งอุณหภูมิของเครื่องตัดที่เหมาะสมสำหรับการตัดสไลด์ต่อมน้ำเหลืองอยู่ที่ประมาณ -20 ถึง -30 องศาเซลเซียส จากนั้นย้อมสไลด์ด้วยสี Hematoxylin and eosin (H&E) โดยพยาธิแพทย์ต้องทำการประเมินหน้าตัดของชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลืองทุกชิ้นด้วยกล้องจุลทรรศน์ อย่างน้อย 1 หน้าตัด

ลักษณะของสไลด์ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลที่เหมาะสมต่อการวินิจฉัย คือ ควรสามารถประเมินหน้าตัดต่อมน้ำเหลืองได้เต็มหน้าตัด โดยเฉพาะส่วน subcapsular area หากตรวจพบบริเวณที่สงสัยว่ามีความผิดปกติ หรือไม่ชัดเจนเพียงพอต่อการวินิจฉัย พยาธิแพทย์อาจพิจารณาตัดสไลด์เพิ่ม (recut/level sections)

1.1.3. การตรวจทางเซลล์วิทยา (intraoperative cytology) นอกเหนือจากการตรวจชิ้นเนื้อด้วยโพสเซนเซชันแล้ว พยาธิแพทย์อาจใช้เทคนิคทางเซลล์วิทยาช่วยการวินิจฉัย ได้แก่ การทำ imprint cytology บนสไลด์แก้ว ซึ่งมีข้อดีคือ ใช้เวลาเตรียมสไลด์ไม่นาน หากมีสิ่งรบกวนในชิ้นเนื้อ (tissue artifact) ก็สามารถตรวจทางเซลล์วิทยาเพื่อเสริมข้อมูลประกอบการวินิจฉัยได้^{7,10} ในทางปฏิบัติหลายสถาบันนิยมทำควบคู่กับโพสเซนเซชัน

1.1.4 การตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธีการอื่น
ปัจจุบันมีการพัฒนาการวินิจฉัยการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง โดยวิธีการอื่นๆ เช่น การใช้เทคนิคทางอิมมูโน (rapid intraoperative immunohistochemistry) ที่สามารถช่วยตรวจหาเซลล์มะเร็งขนาดเล็กได้ การวินิจฉัยด้วยเทคนิคทางอณูพันธุศาสตร์ เช่น Reverse transcriptase



แผนภาพที่ 1 แสดงการตรวจ ต่อม้ำเหลืองเซนติเนล โดยตัดต่อม้ำเหลืองให้มีความหนาประมาณ 2-3 มม. ตามแนวยาว วางชิ้นเนื้อในบล็อก ตัดเป็นสไลด์แก้ว ย้อมสี H&E พยาธิแพทย์ทำการตรวจชิ้นเนื้อทุกหน้าตัดด้วยกล้องจุลทรรศน์เพื่อรายงานผล

polymerase chain reaction (RT-PCR) และ One step Nucleic Acid Amplification (OSNA) ซึ่งเป็นการใช้เครื่องมืออัตโนมัติคำนวณค่าสารพันธุกรรมของมะเร็ง จึงไม่จำเป็นต้องวินิจฉัยด้วยกล้องจุลทรรศน์ แต่ก็มีข้อจำกัด คือ ไม่สามารถวัดขนาดของก้อนมะเร็ง และไม่สามารถประเมินการกระจายของมะเร็งออกนอกต่อม้ำเหลืองได้^{9,11} แนวโน้มการใช้งานปัจจุบันของเทคนิคดังกล่าว จึงยังเป็นไปเพื่อการวิจัยมากกว่าเพื่อการวินิจฉัยระหว่างการผ่าตัด

1.2 การรายงานผล

พยาธิแพทย์ควรรายงานผลโพรเซนเซกชันแก่ศัลยแพทย์ภายใน 30 นาที ด้วยวิธีการโทรศัพท์ หรือ การแจ้งผ่านระบบการรายงานที่สามารถสื่อสารและทวนผลได้ทันที โดยต้องรายงาน ชื่อ สกุล ของผู้ป่วย ตำแหน่งสิ่งส่งตรวจ จำนวนต่อม้ำเหลืองที่ได้รับ จำนวนต่อม้ำเหลืองที่พบมะเร็ง หลังรายงาน

ด้วย วาจา ให้ศัลยแพทย์ที่รับรายงาน ทวนผล เพื่อตรวจสอบความถูกต้อง เมื่อสิ้นสุดการรายงานผลวินิจฉัย ในระหว่างการผ่าตัดแล้ว ชิ้นเนื้อสดส่วนที่เหลือในบล็อกจะถูกทำให้ละลาย (defrost) และดองใน 10% neural buffered formalin เพื่อทำเป็น permanent section ตามวิธีปกติ สไลด์ที่ได้ภายหลังจะต้องนำมา ตรวจเปรียบเทียบกับ สไลด์โฟรซเช่น เซกชัน อีกครั้ง เพื่อให้การวินิจฉัยขั้นสุดท้าย (final diagnosis)

การรายงานสถานะของต่อม้ำเหลืองขั้ว

สุดท้าย^{7,9,12} ประกอบด้วยสามส่วนหลัก คือ

1.2.1 รายงานจำนวนและตำแหน่งต่อม้ำเหลืองที่ทำการตรวจ โดยให้รายละเอียดว่าเป็น sentinel nodes, non-sentinel nodes, axillary dissection nodes หรือ intramammary nodes

1.2.2 รายงานขนาดของ metastatic tumor โดยรายงานขนาดของก้อนมะเร็งที่กว้างที่สุด (span

of the largest metastatic focus) แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

ก. **Isolated tumor** หมายถึงมีขนาดของ tumor ที่กระจายมา น้อยกว่า 0.2 มิลลิเมตรและมีจำนวนไม่เกิน 200 เซลล์ในหน้าตัดเดียวกัน

ข. **Micrometastasis** หมายถึงมีขนาดของ tumor ที่กระจายมา มากกว่า 0.2 มิลลิเมตร แต่ไม่เกิน 2 มิลลิเมตรและ/หรือ มีจำนวน tumor cell มากกว่า 200 เซลล์ในหน้าตัดเดียวกัน

ค. **Macrometastasis** หมายถึงมีขนาดของ tumor ที่กระจายมา มากกว่า 2 มิลลิเมตรขึ้นไป

1.2.3 รายงานการแพร่กระจายของมะเร็งนอกต่อมน้ำเหลือง (extracapsular extension)

รายงานว่ามี พบ ไม่พบ หรือไม่สามารถประเมินได้ (present, absent, or indeterminate) เนื่องจาก extracapsular extension เป็นปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรคและการเลือกวิธีการรักษา

1.3 ข้อจำกัดและปัจจัยที่มีผลต่อความแม่นยำในการวินิจฉัยต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลด้วยวิธีโฟรส เช่น เซคชั่น

การศึกษาเรื่องความแม่นยำในการวินิจฉัยต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลด้วยวิธีโฟรสเช่น เซคชั่น พบว่า มีความแม่นยำสูงมากกว่าร้อยละ 80 ความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยส่วนใหญ่ที่เป็น false negative มักมีสาเหตุจากกรณีต่อไปนี้^{6-8,10}

1.3.1 **ก้อนมะเร็งที่กระจายมามีขนาดเล็ก** เช่น เป็น micrometastasis และ isolated tumor ที่มี sampling error หรืออาจยังมองไม่เห็นจากการอ่านสไลด์โฟรสเช่น เซคชั่น

1.3.2 **ปัญหาด้านเทคนิค** เช่น การมีเนื้อเยื่อไขมันในต่อมน้ำเหลืองมาก ทำให้ชิ้นเนื้อแข็งตัวได้ไม่สม่ำเสมอ เกิดการฉีกขาดของหน้าตัดชิ้นเนื้อในระหว่างการตัดโฟรสเช่น เซคชั่น การพบลักษณะ

รบกวนจากผลึกน้ำแข็ง (freezing artifact) ระหว่างการลดอุณหภูมิลงอย่างรวดเร็ว ทำให้แปลผลเซลล์มะเร็งได้ยาก

1.3.3 **การเปลี่ยนแปลงของต่อมน้ำเหลืองจากการอักเสบ หรือมี sinus histiocytosis** กรณีที่ผู้ป่วยมี tissue reaction หรือมีเซลล์การอักเสบบริเวณต่อมน้ำเหลืองมาก อาจรบกวนการแปลผลกลุ่มเซลล์มะเร็งขนาดเล็ก

1.3.4 **ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเซลล์มะเร็ง (histologic type)** เซลล์มะเร็งบางชนิดมีขนาดเล็กและมีการเรียงตัวเป็นแบบกระจาย (diffuse pattern) ทำให้มองเห็นได้ยาก เช่น invasive lobular carcinoma

1.3.5 **ประวัติการรักษาของผู้ป่วย** ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant มาก่อน อาจทำให้ก้อนมะเร็ง และต่อมน้ำเหลืองที่รั้งรัศเห็ดเล็กลง ส่งผลให้การหาต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลทำได้ยากขึ้น

2. การวินิจฉัยมะเร็งของก้อนที่เต้านม

การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในปัจจุบัน พยาธิแพทย์สามารถประเมินชนิดมะเร็ง และตรวจ biomarker จากเทคนิคเข็มเจาะชิ้นเนื้อ (core needle biopsy) ได้ก่อนทำการผ่าตัด ดังนั้นการทำโฟรสเช่น เซคชั่นเพื่อวินิจฉัยก้อนเต้านมในระหว่างการผ่าตัด จึงมีความจำเป็นลดลง สถานการณ์ที่อาจจำเป็นต้องมีการขอคำปรึกษาในระหว่างการผ่าตัด มักเกิดจากกรณีที่ยังไม่สามารถประเมิน invasive carcinoma ได้ชัดเจน หรือต้องการได้ชิ้นเนื้อสด เพื่อนำไปตรวจจำเพาะ การศึกษาของ Nieman¹³ ได้เสนอว่าขนาดของชิ้นเนื้อที่เหมาะสมสำหรับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยวิธีโฟรสเช่น เซคชั่น ควรต้องมีขนาดอย่างน้อย 1 ซม. ขึ้นไป หากมะเร็งมีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. จะมีโอกาสสูญเสียชิ้นเนื้อระหว่างการตัดได้มาก และไม่แนะนำให้ส่งตรวจด้วยโฟรสเช่น เซคชั่น หากเป็น

รอยโรคแบบที่ไม่พบก้อน (non-mass lesions) หรือ มีเพียงการสะสมของหินปูน (calcification) จากภาพทางรังสีวิทยา เนื่องจากมีโอกาสแปลผลผิดพลาดได้สูง ในกรณีดังกล่าวแนะนำให้ส่งตรวจด้วยวิธีปกติ จะได้ประโยชน์ในการวินิจฉัยมากกว่า

2.1 ขั้นตอนการตรวจ

หลังได้รับชิ้นเนื้อ พยาธิแพทย์วัดขนาดชิ้นเนื้อ และวัดขนาดรอยโรคที่เป็นก้อนมะเร็ง อาจพิจารณาการทำ imprint cytology เพื่อเพิ่มข้อมูลการวินิจฉัย หากศัลยแพทย์ต้องการให้ประเมิน margin ของก้อนร่วมด้วย จะต้องให้รายละเอียดของ tissue orientation ที่ชัดเจน จากนั้นพยาธิแพทย์เลือกตัดชิ้นเนื้อจากบริเวณที่ลักษณะเข้าได้กับมะเร็งไปทำการตรวจด้วยวิธีไฟรอสเช่นเซคชั่น โดยลักษณะที่เข้าได้กับมะเร็ง เช่น เห็น ill-defined border, infiltrative lesions พบ stromal reaction เป็นต้น การตัดชิ้นเนื้อควรทำในปริมาณแค่เพียงพอต่อการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็น มะเร็ง โดยควรเหลือชิ้นเนื้อ มะเร็งอีกส่วนเพื่อนำไปตรวจต่อตามวิธีปกติ ซึ่งจะให้ความแม่นยำ และรายละเอียดใน การวินิจฉัยที่ดีขึ้น

2.2 การรายงานผล

การรายงานผลเบื้องต้นหากพยาธิแพทย์สามารถให้การวินิจฉัยได้ว่าเป็นมะเร็ง ให้แจ้งแก่ศัลยแพทย์ โดยยังไม่จำเป็นต้องระบุรายละเอียดของ histologic type หรือ histologic grade เนื่องจากข้อมูลดังกล่าวสามารถรอการ วินิจฉัยขั้นสมบูรณ์ ด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตามวิธีปกติภายหลังได้

2.3 ข้อจำกัดและปัจจัยที่มีผลต่อความแม่นยำ

ของการการวินิจฉัยมะเร็งของก้อนที่เต้านม แม้ว่าการศึกษาความแม่นยำในการวินิจฉัยก้อนที่เต้านมด้วยวิธีไฟรอสเช่นเซคชั่น จะมีความไว และความจำเพาะในการยืนยันว่าเป็นก้อนมะเร็ง สูงกว่าร้อยละ 80¹⁴ แต่ก็มีข้อจำกัด คือ การสุ่มตำแหน่ง ชิ้นเนื้อ

เพื่อตรวจไฟรอสเช่นเซคชั่น อาจไม่สามารถให้ข้อมูลที่เพียงพอสำหรับการวินิจฉัยมะเร็งในเวลาจำกัด รวมถึงปัญหาด้านเทคนิคต่างๆ เช่น tissue artifacts และ freezing artifacts การเกิด false positive มักมีสาเหตุจากการวินิจฉัยรอยโรคกลุ่มที่มี epithelial proliferation ร่วมกับ sclerotic stroma เช่น florid papilloma with sclerotic stroma และ radial scar ซึ่งแยกได้ยากจาก invasive carcinoma ส่วนการเกิด false negative พบได้ในกรณี post-chemotherapy และ borderline lesion ที่อาจมีเซลล์มะเร็งปริมาณน้อยหรือลักษณะทาง histology ยังไม่ชัดเจนเพียงพอสำหรับการวินิจฉัย invasive carcinoma

3. ประเมินสถานะของขอบก้อนมะเร็ง

ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าผลการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัดเต้านมแบบอนุรักษ์ (breast conserve surgery) ตามด้วยการฉายรังสี (adjuvant radiotherapy) เปรียบเทียบกับการตัดเต้านมออกหมด (mastectomy) ซึ่งให้ผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตที่ใกล้เคียงกัน หากคำนึงถึงความเสี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังผ่าตัด และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วย พบว่าการผ่าตัดเต้านมแบบอนุรักษ์ให้ผลที่ดี จึงนำไปสู่การพัฒนาเทคนิคการผ่าตัดเต้านม โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ได้ microscopic free margin ซึ่งมีอัตราการเกิด local recurrent ต่ำกว่ากรณีที่เป็น positive margin หากยังไม่ได้ระยะห่างที่เพียงพอจากการตัดชิ้นเนื้อในครั้งแรก ศัลยแพทย์จะพิจารณาตัดเนื้อเพิ่มจนกว่าจะได้ระยะห่างจากก้อนมะเร็งที่เพียงพอ (free margin)

นอกเหนือจากการประเมิน tumor parenchymal margin ยังมีการทำไฟรอสเช่นเซคชั่น เพื่อประเมิน nipple areolar complex involvement จากการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อบริเวณ sub-areolar area

สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์เหมาะสม เช่น ตำแหน่งก้อนมะเร็งอยู่ห่างจากลานหัวนมมาก หากตรวจไม่พบ nipple areolar complex involvement ศัลยแพทย์สามารถพิจารณาวิธีผ่าตัดแบบอนุรักษ์รวมไปถึงผ่าตัดเสริมสร้างเต้านม ซึ่งให้ผลดีด้านความสวยงามภายหลังการผ่าตัด

3.1 ขั้นตอนการตรวจ

เมื่อได้รับชิ้นเนื้อแล้ว พยาธิแพทย์ทำการวัดขนาดแล้วทำ tissue submission หากเป็น ชิ้นเนื้อ margin ที่มีภาวะทุติยภูมิ tissue orientation เช่น มีการป้ายหมึก หรือผูกไหมที่ด้าน true margin พยาธิแพทย์ต้องระบุด้านให้ถูกต้องก่อนการทำ tissue submission โดยอาจพิจารณาการทำ imprint cytology เพิ่มเติมในบริเวณที่เป็น margin จากนั้นจึงนำชิ้นเนื้อไปตัดในเครื่องตัดชนิดแช่แข็ง ตามขั้นตอนโพรสเช่นแชคชั่นปกติ

3.2 การรายงานผล

พยาธิแพทย์รายงานผลเบื้องต้น เป็น margin status positive หรือ negative for malignancy เมื่อละลายชิ้นเนื้อทำเป็น permanent section แล้วให้เปรียบเทียบการวินิจฉัยเพื่อออกผลขั้นสุดท้ายเป็น final diagnosis หากมีการเปลี่ยนแปลงผลการวินิจฉัย พยาธิแพทย์ควรรายงานศัลยแพทย์โดยเร็วเพื่อให้สามารถปรับแผนการรักษาผู้ป่วยได้ต่อไป

3.3 ข้อจำกัดและปัจจัยที่มีผลต่อความแม่นยำ

ของประเมินสถานะของขอบก้อนมะเร็ง ในหลายการศึกษา¹⁵⁻¹⁷ พบว่าการประเมิน free margin ด้วยการให้คำปรึกษาในระหว่างผ่าตัด ด้วยวิธีโพรสเช่นแชคชั่น หรือ imprint cytology ช่วยลดอัตราการต้องผ่าตัดเพิ่มภายหลัง (re-excision) ได้ร้อยละ 34 และลดอัตราการต้องผ่าตัดซ้ำ (re-operation) ได้ร้อยละ 36 เมื่อเปรียบเทียบกับกรณีไม่ได้ขอคำปรึกษาระหว่างการผ่าตัด อย่างไรก็ตามในกรณีที่มะเร็งเป็นชนิด

lobular subtype ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มากกว่า 2 ซม. และมีมะเร็งหลายตำแหน่ง (multifocal) พบว่ามีโอกาสล้มเหลวในการตัดให้ได้ free margin สูงขึ้น¹⁶ ส่วนความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัย sub-areola complex involvement นั้น มีมากกว่าร้อยละ 80¹⁸ สาเหตุของ false negative มักเกิดจากการสุ่มตำแหน่งตรวจพลาด (sampling error) และการแปลผลผิดพลาดในกรณีที่รอยโรคมีขนาดเล็ก หรือมีสิ่งรบกวนในชิ้นเนื้อมาก สาเหตุของ false positive มักเกิดจากการความผิดพลาดของการแปลผลรอยโรคในกลุ่ม borderline lesions และ low-grade ductal carcinoma in situ¹⁸

อภิปราย

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าแม้การทำโพรสเช่นแชคชั่นเป็นกระบวนการวินิจฉัยที่มีประโยชน์ต่อการรักษา แต่ก็มีปัจจัยที่เป็นข้อจำกัดหลายด้าน เช่น ประสิทธิภาพเครื่องมือและเทคนิคในการวินิจฉัย ความกดดันในด้านเวลาและการให้ข้อมูลวินิจฉัยที่มีเพียงพอต่อการตัดสินใจขณะผ่าตัด การสื่อสารระหว่างพยาธิแพทย์และศัลยแพทย์

เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่เหมาะสม โดยไม่ก่อให้เกิดความกดดันในการวินิจฉัยแก่พยาธิแพทย์และทีมห้องปฏิบัติการอย่างเกินพอดี ศัลยแพทย์ควรพิจารณาสิ่งต่อไปนี้

1. แม้การทำโพรสเช่นแชคชั่น จะสามารถให้การวินิจฉัยได้รวดเร็ว แต่อาจไม่เพียงพอที่จะให้รายละเอียดการวินิจฉัยบางอย่าง เช่น การบอก histologic type ของมะเร็ง การค้นหามะเร็งที่ขนาดเล็กมาก เช่น micrometastasis และ isolated tumor cells การตรวจชิ้นเนื้อตามขั้นตอนปกติจะสามารถให้รายละเอียดดังกล่าวได้ดีกว่า

2. กรณีต้องการประเมิน margin ศัลยแพทย์

ควรเลือกตัดชิ้นเนื้อจากบริเวณที่อยู่ใกล้กับก้อนมะเร็งมากที่สุด และทำการผูกไหม หรือ ทาสี เพื่อระบุตำแหน่งที่เป็นด้าน true margin ให้ชัดเจน จะช่วยลดระยะเวลาการตรวจชิ้นเนื้อของพยาธิแพทย์ลงได้

3. เนื่องจากกระบวนการวินิจฉัยด้วยโฟรสเช่น เซคชัน มีโอกาสพบสิ่งรบกวนในสไลด์ได้มากกว่าการตรวจชิ้นเนื้อตามขั้นตอนปกติ พยาธิแพทย์ควรต้องมีประสบการณ์ในการวินิจฉัยเพื่อลดโอกาสเกิดความผิดพลาด ดังนั้นควรจัดให้มีระบบปรึกษาภายในหน่วยงานพยาธิวิทยา กรณีที่พยาธิแพทย์คนใดคนหนึ่งต้องการปรึกษาขอความเห็นเพิ่มเติมจากพยาธิแพทย์ท่านอื่นๆ ในระหว่างการตรวจ รวมทั้งควรมีการเปิดสายโทรศัพท์ หรือมีช่องทางติดต่อ เพื่อให้พยาธิแพทย์สื่อสารกับศัลยแพทย์ในห้องผ่าตัดได้ กรณีที่ต้องการสอบถามข้อมูลเพิ่มเติม เพื่อประกอบการวินิจฉัย

4. ภายหลังจากการวินิจฉัยชิ้นเนื้อที่ตัดด้วยวิธีโฟรสเช่นเซคชันแล้ว ชิ้นเนื้อต้องถูกละลาย แล้วตรวจด้วยขั้นตอนปกติอีกครั้ง กระบวนการนี้ควรเกิดขึ้นภายในเวลาไม่เกิน 1-2 วัน กรณีที่เกิดการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัย เช่น ผลโฟรสเช่นเซคชันไม่ตรงกับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาขั้นสุดท้าย พยาธิแพทย์ต้องสรุปผลการวินิจฉัย บันทึกสาเหตุ และแจ้งผลแก่แพทย์ผู้ส่งตรวจโดยเร็ว เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการรักษา

5. เนื่องจากกระบวนการตรวจด้วยโฟรสเช่นเซคชัน จำเป็นต้องอาศัยอุปกรณ์พิเศษ ได้แก่ เครื่องตัดชนิดแช่แข็ง (cryostat) และต้องใช้บุคลากรเพิ่มเติมเพื่อจัดเตรียมชิ้นเนื้อ เตรียมสไลด์ ย้อมสี และวินิจฉัยให้ทันในเวลาที่กำหนด จึงจำเป็นต้องมีการนัดหมายการส่งตรวจล่วงหน้า รวมถึงต้องมีการให้ข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง เพื่อเตรียมความพร้อมแก่บุคลากรห้องปฏิบัติการ

สรุป

การให้คำปรึกษาในระหว่างการผ่าตัดมะเร็งเต้านม เป็นกระบวนการวินิจฉัยเร่งด่วนที่มีผลต่อการตัดสินใจในการรักษา ภายใต้อัจฉริยะด้านเวลา การทราบข้อควรปฏิบัติ ข้อควรระวัง และข้อจำกัดในการวินิจฉัย จะช่วยนำไปสู่ผลลัพธ์ที่แม่นยำและเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยสูงที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Gal AA. The centennial anniversary of the frozen section technique at the Mayo Clinic. Arch Pathol Lab Med 2005; 129:1532—1535.
2. Ratanawichitrasin A, Rojananin S, Bhothisuwan K, et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue and sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients. Thai J Surg 1999; 20:93-96
3. Royal College of Pathologists of Thailand/ [Internet]. Thailand: Royal College of Pathologists of Thailand; c2015 [updated 2019 November; cited 2021 May 30] Available from: <http://www.rcthaipathologist.org/project/>
4. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg 2010; 252:426-433.
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011; 305:569-575.
6. Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. Breast J 2004; 10: 186-189

7. Maguire A, Brogi E. Sentinel lymph nodes for breast carcinoma: an update on current practice. *Histopathology*. 2016 Jan; 68(1):152-167.
8. Frances P. O' Malley, Sarah E. Pinder, Anna Marie Mulligan, editors. *Breast Pathology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
9. College of American Pathologist, [Internet]. Illinois: College of American Pathologist; c2021 [updated 2021 April; cited 2021 May 30] Available from: [https://documents.cap.org/proto cols/cp-breast-invasive-resection-20-4400.pdf](https://documents.cap.org/proto-cols/cp-breast-invasive-resection-20-4400.pdf)
10. Amariak JJ, Arpana MN, Rodney FM, et al. Factors influencing accuracy of axillary sentinel lymph node frozen section for breast cancer. *The American Journal of Surgery* 2010; 199: 629-635.
11. Julian TB, Blumencranz P, Deck K, et al. Novel intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3338-3345.
12. Susan CL, Shikha B, Yunn YC, et al. Protocol for examination of specimen from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 199:1515-1538.
13. Niemann TH, Lucas JG, Marsh WL Jr. To freeze or not to freeze. A comparison of methods for the handling of breast biopsies with no palpable abnormality. *Am J Clin Pathol*. 1996 Aug;106(2):225-228.
14. Niu Y, Fu XL, Yu Y, et al. Intra-operative frozen section diagnosis of breast lesions: a retrospective analysis of 13,243 Chinese patients. *Chin Med J (Engl)*. 2007 Apr 20; 120(8):630-635.
15. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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 Oct 17;347(16):1233-1241.
16. Schnitt SJ, Morrow M. Should intraoperative frozen section evaluation of breast lumpectomy margins become routine practice? *Am J Clin Pathol*. 2012 Nov;138(5):635-638.
17. Esbona K, Li Z, Wilke LG. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2012 Oct;19(10):3236-3245.
18. D'Alonzo M, Pecchio S, Campisi P, et al. Nipple-Sparing Mastectomy: Reliability of sub-areolar sampling and frozen section in predicting occult nipple involvement in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Nov;44(11):1736-1742.

ขั้นตอนทางพยาธิวิทยา Processing in pathology

สุพินดา คุณมี

บทนำ

หลักการในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา คือ การตรวจวินิจฉัยโรคจากเนื้อเยื่อหรือของเหลวจากร่างกายผู้ป่วย โดยตรวจชิ้นเบี่ยงต้นด้วยตาเปล่า จัดเตรียมเนื้อเยื่อบริเวณรอยโรคหรือบริเวณที่สงสัย นำไปผ่านกระบวนการผลิตเป็นสไลด์แก้ว เพื่อการวินิจฉัยด้วยกล้องจุลทรรศน์ โดยพยาธิแพทย์จะประเมินลักษณะเซลล์ของเนื้อเยื่อนั้นๆ รวมทั้งโครงสร้างการจัดเรียงตัวของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่อยู่บนสไลด์ และวิเคราะห์ความผิดปกติที่เกิดขึ้น หากไม่สามารถวิเคราะห์ผลได้ ยังสามารถใช้เทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) และเทคนิคอณูวิทยา (molecular study) ในการวิเคราะห์โปรตีนและอนุภาคระดับที่เล็กลงไป^{1,2} เพื่อให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์ในการวินิจฉัยโรค ดังนั้น สิ่งสำคัญเบื้องต้นของความถูกต้อง คือ การรักษาสภาพของชิ้นเนื้อให้อยู่ในสภาพสมบูรณ์ (ต้นน้ำ) ขณะเดียวกัน มีระบบการจัดการที่มีประสิทธิภาพ (กลางน้ำ) ที่จะทำให้การตรวจวิเคราะห์มีข้อมูลครบถ้วน เพื่อจะได้รายงานผลการวินิจฉัยที่ถูกต้อง (ปลายน้ำ) ส่งผลไปยังแพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

ในทางวิชาการห้องปฏิบัติการ จะแบ่ง ระยะเวลาของการจัดการเป็น 3 ระยะ คือ

1. ระยะก่อนห้องปฏิบัติการหรือก่อนการวิเคราะห์ (pre-analytic phase)^{2,3} เป็นการจัดการเตรียมตัวอย่างและนำส่งตัวอย่างจากห้องผ่าตัด หรือห้องตรวจ ก่อนตัวอย่างจะถูกลงทะเบียนที่ระบบงานของห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา

2. ระยะในห้องปฏิบัติการหรือการวิเคราะห์ (laboratory or analytic phase) เป็นการจัดการตัวอย่างตามขั้นตอนต่างๆ จนได้ผลิตภัณฑ์ คือ สไลด์แก้วที่ย้อมด้วยสี hematoxylin and eosin (H&E) หรือไฟล์ภาพ ที่พร้อมส่งให้พยาธิแพทย์ตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

3. ระยะการแปลผลหรือหลังวิเคราะห์ (interpretation or post-analytic phase) เป็นการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์เพื่อการวินิจฉัยและการรายงานผลการวินิจฉัย

บทความนี้ จะกล่าวถึงแนวปฏิบัติขั้นตอนทางพยาธิวิทยา ใน 6 เรื่อง ดังนี้

1. การเตรียมตัวอย่างส่งตรวจ
2. แนวทางการตรวจเนื้อเยื่อ lumpectomy หรือ wide excision
3. การตรวจเนื้อเยื่อผ่าตัดทั้งเต้านม
4. แนวทางการตรวจเนื้อเยื่อเต้านมหลังการรักษาด้วยยา (neoadjuvant)
5. แนวทางการตรวจเนื้อเยื่อผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (axillary node)
6. แนวทางการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (sentinel node)

1. การเตรียมตัวอย่างส่งตรวจ

การเตรียมตัวอย่างส่งตรวจหรือชิ้นเนื้อแบ่งตามขนาดได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. แท่งชิ้นเนื้อจากการใช้เข็มทำไบอ็อปซี (biopsy) เช่น core-needle biopsy หรือ

mammotome โดยวางชิ้นเนื้อให้เหยียดตรงบน แผ่นกระดาษขนาดเล็กก่อนแช่ในภาชนะ ที่บรรจุ น้ำยาฟอร์มอลินชนิด 10% neutral buffer formalin (NBF) สำหรับตรึงสภาพชิ้นเนื้อไม่ให้เน่าตาย ที่มี ปริมาตรประมาณ 10 เท่าของแท่งชิ้นเนื้อ

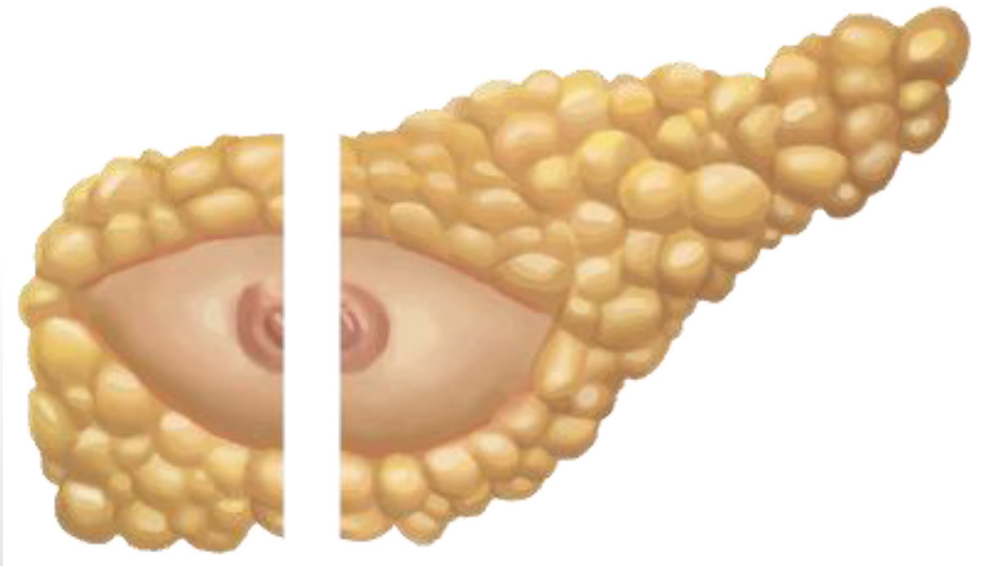
2. ชิ้นเนื้อผ่าตัดที่ขนาดไม่เกิน 5 เซนติเมตร
ได้แก่ ชิ้นเนื้อที่ผ่าตัดออกทั้งก้อน (lumpectomy) ให้นำชิ้นเนื้อแช่ในภาชนะบรรจุ 10% NBF ที่มี ปริมาตรประมาณ 10 เท่าของชิ้นเนื้อ²

3. ชิ้นเนื้อผ่าตัด ที่ขนาดเกิน 5 เซนติเมตร
ได้แก่ ชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด wide excision หรือการ ตัดเต้านม เช่น mastectomy หรือ modified radical mastectomy (MRM) ควรระบุขอบเขตรอยผ่าตัดของ ชิ้นเนื้อ ร่วมกับการทำให้น้ำยาแทรกซึมเข้าถึงเนื้อเยื่อ ด้านใน โดยการผ่าแบ่งชิ้นเนื้อก่อนแช่ในภาชนะบรรจุ 10% NBF ที่มีปริมาตรประมาณ 10 เท่าของชิ้นเนื้อ

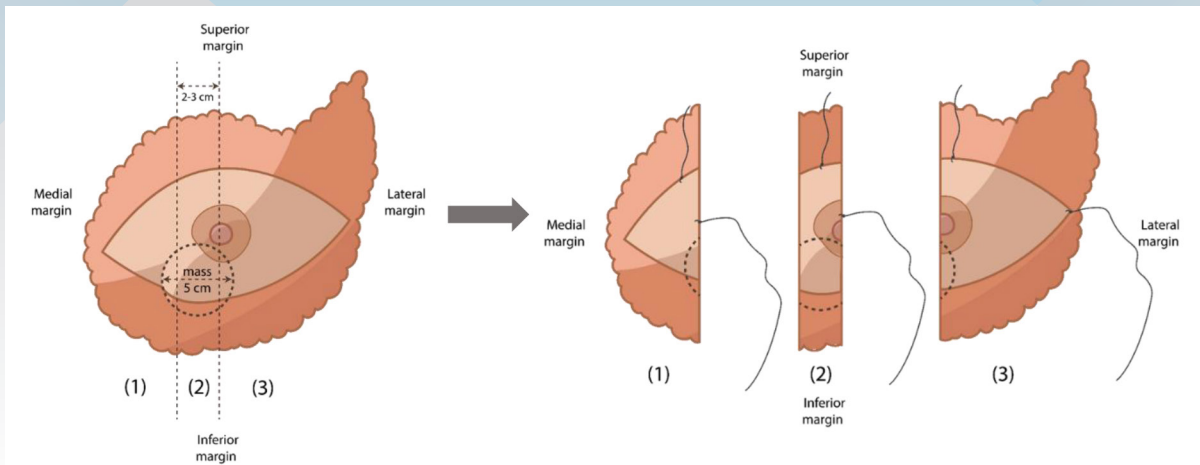
การตัดแบ่งชิ้นเนื้อ แบ่งเป็น 2 กรณี ได้แก่

- 1) ผ่าแบ่งครึ่งชิ้นเนื้อ แล้วนำไปแช่ในน้ำยา 10% NBF⁴ เช่น ในชิ้นเนื้อ mastectomy (รูปที่ 1)
- 2) ตัดแบ่งชิ้นเนื้อผ่านส่วนที่เป็นก้อนมะเร็ง (tumor) ให้มีความหนาไม่เกิน 3 เซนติเมตร⁵

ผูกไหมแสดงขอบเขตรอยผ่าตัดอย่างน้อย 2 ด้านของชิ้นเนื้อ mastectomy โดยผูกไหมที่ด้านบน (superior) ด้วยไหมหรือด้ายเส้นเดียว ขนาดสั้น และขอบเขตรอยผ่าตัดที่ด้านข้าง (lateral) ด้วยไหม หรือด้ายเส้นเดียว ขนาดยาว (รูปที่ 2) หากเป็นชิ้น เนื้อ wide excision ให้ผูกไหมเพิ่มอีกด้าน คือ ด้านหลัง (posterior) ด้วยไหมเส้นคู่ (สองเส้น) ขนาดเท่ากัน หรืออาจทาสีด้วยหมึกกระบุงขอบเขต รอยผ่าตัดตามทิศทางของชิ้นเนื้อ^{1,6} แล้วนำไปจัด เรียงชิ้นเนื้อในภาชนะบรรจุ 10% NBF ที่มีปริมาตร ประมาณ 10 เท่าของชิ้นเนื้อ



รูปที่ 1 การตัดแบ่งครึ่งเนื้อเยื่อที่มีขนาดเกิน 5 เซนติเมตร โดยตัดให้ขาดแบ่งเป็นสองซีก



รูปที่ 2 การตัดแบ่งเนื้อเยื่อที่มีขนาดเกิน 5 เซนติเมตร โดยตัดให้ผ่านก้อน tumor (ภาพซ้าย) และการผูกไหมระบุงขอบเขตตามทิศทางของชิ้นเนื้อ (ภาพขวา)⁵

ปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพการตรึงสภาพของ เซลล์ในระยะก่อนการวิเคราะห์ ได้แก่

ก) **น้ำยาฟอร์มาลิน ชนิด 10% NBF** อาจผสมได้เองหรือซื้อน้ำยาสำเร็จรูป ควรตรวจสอบค่า pH ให้อยู่ในช่วง 6.8-7.2 น้ำยาที่ผสมใช้เองจะมีอายุการใช้งานประมาณ 1-2 เดือน ส่วนค่า pH ของน้ำยาสำเร็จรูปค่อนข้างจะเสถียร ควรตรวจดูวันหมดอายุที่บรรจุภัณฑ์

ข) **ระยะเวลา cold ischemic time** หมายถึง เวลาที่ชิ้นเนื้อหลุดออกจากร่างกายผู้ป่วย (เนื้อเยื่ออยู่ในสภาวะขาดเลือด) จนถึงเวลาที่ชิ้นเนื้อเริ่มแช่ในน้ำยาฟอร์มาลิน ควรทำให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ หรือไม่ควรนานเกินกว่า 60 นาที²

ค) **ระยะเวลาของ fixative time** หมายถึง เวลาที่ชิ้นเนื้อเริ่มแช่ในน้ำยาฟอร์มาลิน จนถึงเวลาที่สิ้นสุดการแช่น้ำยา ซึ่งเป็นขั้นตอนในห้องปฏิบัติการ หลังจากการตรวจเนื้อเยื่อด้วยตาเปล่า จะนำชิ้นเนื้อไปผ่านกระบวนการเตรียมสไลด์ โดยนำเข้าเครื่อง tissue processor จึงถือเป็นการสิ้นสุดที่ชิ้นเนื้อถูกแช่ในน้ำยาฟอร์มาลิน ชิ้นเนื้อขนาดเล็กควรแช่น้ำยาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ชิ้นเนื้อ

ขนาดใหญ่ควรแช่น้ำยาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และไม่ควรแช่น้ำยาเกิน 72 ชั่วโมง^{1,2}

การนำส่ง

ใบคำขอส่งตรวจทางพยาธิวิทยา² ควรแสดงรายละเอียด ดังนี้

1. ข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ ชื่อ นามสกุล หมายเลขประจำตัวโรงพยาบาลหรือหมายเลขประจำตัวที่อ้างอิงได้ เพศ และ อายุ
2. ประวัติ ได้แก่ อาการแสดง ระยะเวลาการเกิดโรค ลักษณะรอยโรค ตำแหน่ง ระบุงข้างที่ขนาดและจำนวนของรอยโรคของเต้านม ที่ตรวจพบทางคลินิก
3. ชนิดหรือวิธีการผ่าตัด รายละเอียดหรือขอบเขตต่างๆ และจำนวนของชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ
4. ระบุรายการที่ขอตรวจ
5. วันที่ทำหัตถการระบุเวลาที่ชิ้นเนื้อหลุดออกจากร่างกายผู้ป่วยระยะเวลาที่ชิ้นเนื้อเริ่มแช่ใน 10%NBF
6. ชื่อแพทย์และหมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ

การส่งสิ่งส่งตรวจ

การนำส่งสิ่งส่งตรวจ ควรระวังใบขอส่งตรวจ

ต้องไม่เปียกหรือมีการปนเปื้อนจากการรั่วซึมของน้ำยาฟอร์มาลิน

1. การส่งตรวจภายในสถาบันเดียวกัน

นำส่งสิ่งส่งตรวจและใบขอส่งตรวจถึงห้องปฏิบัติการภายในวันที่ทำหัตถการหรือเป็นไปตามข้อตกลงภายในสถาบัน

2. การส่งตรวจภายนอกสถาบัน

ควรบรรจุสิ่งส่งตรวจในภาชนะที่มีการล็อกอย่างแน่นหนาและป้องกันการแตกรั่วของน้ำยาฟอร์มาลิน พร้อมแนบใบขอส่งตรวจ

2. แนวทางการตัดเนื้อเยื่อ lumpectomy หรือ wide excision²

การตัดก้อนชิ้นเนื้อเต้านมแบบ lumpectomy หรือ wide excision แพทย์มักจะตัดขอบชิ้นเนื้อเนื้อเต้านมที่ไม่มีมะเร็งล้อมรอบก้อนติดมาด้วยระยะห่างจากขอบเขตของรอยโรคถึงขอบชิ้นเนื้อประมาณ 0.5 – 1 เซนติเมตร การระบุขอบเขตรอยผ่าตัดของชิ้นเนื้อจากแพทย์ผู้ส่งตรวจ จะทำให้การตรวจชิ้นเนื้อ สามารถอ้างอิงตำแหน่งและตำแหน่งต่างๆ ได้ทั้งในระดับการตรวจเนื้อเยื่อด้วยตาเปล่า และการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ สอดคล้องกับการตรวจด้วยภาพรังสีหรือการตรวจทางคลินิกได้

ขั้นตอนการตรวจ

1. ศึกษารายละเอียดและการวางทิศทางของชิ้นเนื้อ
2. วัดขนาดของชิ้นเนื้อครอบคลุมทั้ง 3 แนว ได้แก่ แนวกว้าง (medio-lateral) แนวสูง (cranio-caudal) และแนวลึก (antero-posterior) บันทึกขนาด หน่วยเป็นเซนติเมตร
3. วางชิ้นเนื้อตามทิศทางจากข้อมูลทางคลินิกจากภาพรังสีและหรือลักษณะรอยโรคประกอบ หรือตำแหน่งที่มีการวางคลิปหรือลวด (ถ้ามี)

4. ทาสี (ink) เพื่อระบุขอบเขตของด้านต่างๆ ของชิ้นเนื้อ

5. ตัดชิ้นเนื้อให้ขาดตามแนวทิศทางที่วางแผนไว้ทั้งหมด โดยแต่ละชิ้นมีความหนาประมาณ 0.5 เซนติเมตร

6. ตรวจสอบบริเวณรอยโรค บันทึกรูปลักษณะสี ความแข็งของเนื้อเยื่อ วัดขนาดรอยโรคและระยะห่างขอบชิ้นเนื้อ 4 ด้าน บันทึกภาพ (ถ้ามี)

7. กรณีที่ขอบเขตของรอยโรคไม่ชัดเจน บันทึกข้อมูลและรอดตรวจสอบรอยโรคและวัดระยะห่างโดยการตรวจจากกล้องจุลทรรศน์

การตัดเนื้อลงตลับ

1. ตัดเนื้อรอยโรคทั้งหมด (กรณีขนาดไม่เกิน 2 เซนติเมตร) และเนื้อเยื่อส่วนที่เป็น fibrous breast tissue ลงตลับ
2. กรณีไม่เห็นรอยโรคชัดเจน ให้ตัดเนื้อที่เป็น fibrous breast tissue ทั้งหมดลงตลับ
3. ตัดเนื้อเยื่อบริเวณขอบเนื้อหรือรอยผ่าตัดทั้ง 6 ด้าน โดยเลือกบริเวณที่รอยโรคชิดขอบเนื้อมากที่สุด ตัดในแนวตั้งฉากด้านละ 1-2 ชิ้นลงตลับ
4. บันทึกตำแหน่งต่างๆ ของชิ้นเนื้อและจำนวนชิ้นเนื้อในทุกตลับ

3. การตรวจเนื้อเยื่อผ่าตัดทั้งเต้านม²

การตัดเนื้อเยื่อผ่าตัดทั้งเต้านมอาจเป็นชนิด total mastectomy หรือ nipple-sparing mastectomy หรือ MRM ซึ่งจะคล้ายการตรวจเนื้อเยื่อ lumpectomy นอกจากการระบุขอบเขตรอยผ่าตัดของชิ้นเนื้อจากแพทย์ผู้ส่งตรวจแล้ว ควรจะต้องมีการระบุข้อมูลการวินิจฉัยก่อนผ่าตัด การตรวจพบความผิดปกติของผิวหนัง หัวนมและกล้ามเนื้อ (ถ้ามี) ในชิ้นเนื้อที่ผ่าตัดแบบ nipple-sparing mastectomy จะมีการระบุตำแหน่งหัวนมของชิ้น

เนื้อมาด้วยการระบุมอบเขตรอยผ่าตัดของชิ้นเนื้อ อาจใช้การผูกไหมหรือเส้นด้ายตามที่กล่าวข้างต้น บางแห่งอาจใช้การทาสีที่แสดงถึงตำแหน่งต่างๆ ที่แตกต่างกันก็ได้

ขั้นตอนการตรวจ

1. ศึกษารายละเอียดและการวางทิศทางของชิ้นเนื้อ
2. วัดขนาดของเนื้อเยื่อเต้านมทั้งหมด เนื้อเยื่อบริเวณรักแร้ ครอบคลุมทั้ง 3 ด้าน และวัดขนาดของผิวหนังที่ติดมาด้วย ทั้ง 2 ด้าน
3. บันทึกลักษณะที่ตรวจพบของผิวหนังที่คลุมเนื้อเยื่อเต้านมและหัวนม (ถ้ามี) ตำแหน่งของก้อนที่ตรวจพบ หรือตำแหน่งของรอยแผลผ่าตัดเก่า หรือความผิดปกติที่ตรวจพบ
4. ทาสีที่ขอบของชิ้นเนื้อด้านลึก (deep margin) และด้านอื่นๆ ที่สอดคล้องกับก้อนมะเร็ง
5. ตัดเนื้อเยื่อเต้านมให้ขาดตามแนวแกนของร่างกาย (sagittal axis) จนหมด โดยแต่ละชิ้นมีความหนาประมาณ 1 เซนติเมตร
6. ตรวจสอบเนื้อเยื่อเต้านมโดยแบ่งเป็นสี่ส่วน (quadrant) ตามแนวเส้นแบ่งที่ตั้งฉากกัน จากแนวเส้นจากด้านบนลงล่างและตัดกับแนวเส้นด้านขวางระบุตำแหน่งและรอยโรคที่ตรวจพบ เช่น tumor โพรงเนื้อ (cavity) ถุงน้ำ (cyst) หินปูน (calcification)
7. วัดระยะห่างของ deep margin และด้านอื่นจากบริเวณรอยโรค เช่น tumor บริเวณที่เลือดออก หรือบริเวณ cavity
8. วัดขนาดของรอยโรคสามด้าน (ถ้าเป็นไปได้) เช่น ขนาดของ tumor ขนาดบริเวณที่เลือดออก ขนาดของโพรงเนื้อ หรือขนาดของก้อนเนื้อที่หลงเหลืออยู่ (residual tumor)
9. บันทึกรูปลักษณะของ tumor ได้แก่ สี ความแข็งของเนื้อเยื่อ ขอบเขตของ tumor ลักษณะ

เลือดออกหรือเนื้อเยื่อเน่าตาย (ถ้ามี) หากมีก้อนหลายก้อนให้บันทึกรูปลักษณะของก้อนเหล่านั้นเช่นกัน พร้อมวัดระยะห่างจากก้อนที่เป็นก้อนหลัก

10. บรรยายเนื้อเยื่อเต้านมส่วนที่เหลือหรือความผิดปกติที่ตรวจพบ (ถ้ามี)

การตัดเนื้อลงตลับ

1. เลือกตัดเนื้อเยื่อลงตลับบริเวณก้อนหรือ residual tumor ให้ติดเนื้อเยื่อเต้านมข้างเคียงกรณีมีโพรงเนื้อจากการทำ biopsy มาก่อนให้ตัดเนื้อเยื่อบริเวณรอบๆ โพรง ตัดเนื้อเยื่อเพิ่มถ้ามีประวัติ DCIS อย่างเดียว เพื่อค้นหาบริเวณที่อาจมีการลุกลามของเซลล์มะเร็ง
2. บริเวณ deep margin ให้ตัดเนื้อเยื่อในแนวตั้งฉากบริเวณที่ใกล้ deep margin มากที่สุดอย่างน้อย 1 ชั้นลงตลับ และตัดเนื้อเยื่อบริเวณรอยผ่าตัดด้านอื่นของ tumor ด้วย
3. กรณีสงสัยการลุกลามของเซลล์มะเร็งบริเวณผิวหนังหรือมะเร็งเต้านมชนิด inflammatory ให้ตัดเนื้อผิวหนังลงตลับด้วย
4. ตัดเนื้อเยื่อ nipple อย่างน้อย 1 ชั้นลงตลับ อาจตัดโดยการแบ่งครึ่งในแนวตั้งฉาก หรือตัดเป็นแฉก
5. การตัดเนื้อเยื่อเต้านมทั้ง 4 quadrant อาจช่วยให้ตรวจพบ tumor ขนาดเล็กๆ (multifocal and multicentric tumor) ที่สามารถตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์ได้ การตรวจ multifocal tumor คือ การตรวจพบกลุ่มเซลล์มะเร็ง อาจเป็นชนิด intraductal carcinoma, lobular neoplasia หรือ invasive carcinoma มากกว่าหนึ่งบริเวณภายในสไลด์หรือเนื้อเยื่อเดียวกัน ทั้งนี้ขนาดที่พบต้องไม่เกิน 5 เซนติเมตร หากตรวจพบกลุ่มเซลล์มะเร็งระยะห่างตั้งแต่ 5 เซนติเมตรขึ้นไปจะเรียกว่า multicentric tumor

4. แนวทางการตรวจเนื้อเยื่อเต้านมหลังการ รักษาด้วยยา (neoadjuvant)^{1,2,6}

การตรวจเนื้อเยื่อเต้านมหลังการรักษาด้วยยา เพื่อต้องการค้นหา residual tumor⁷ และประเมิน การตอบสนองของโรคต่อการรักษา และบ่งบอกการ พยากรณ์โรคของผู้ป่วยได้^{8,9} จึงจำเป็นที่จะต้อง มี ข้อมูลทางคลินิกทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยยา เช่น ผลการวินิจฉัยชิ้นเนื้อ biopsy ขนาดของก้อน เนื้อมะเร็ง ตำแหน่งของ tumor และตำแหน่งฐาน ของก้อนมะเร็ง (tumor bed)^{6,7}

ขั้นตอนการตรวจ

1. ศึกษารายละเอียดข้อมูลขนาดและตำแหน่ง ของ tumor bed ที่มีการวางคลิปลั้วจากภาพรังสีทั้ง ก่อนและหลังการรักษาด้วยยา
2. วัดขนาดของเนื้อเยื่อเต้านมทั้งหมด และ ทาสีที่ขอบเขตรอยผ่าตัดของชิ้นเนื้อเหมือนการตรวจ lumpectomy หรือ mastectomy
3. ตรวจตำแหน่งของ tumor bed ที่สัมพันธ์ กับช่วงก่อนการรักษาด้วยยา และตรวจลักษณะของ รอยโรคที่หลงเหลืออยู่หลังการรักษาด้วยยา หากตรวจ พบก้อน tumor ขนาดไม่เปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน จะบ่งบอกถึงการไม่ตอบสนองต่อการรักษา ถ้ามีการ ตอบสนองต่อการรักษาจะพบเนื้อเยื่อลักษณะเป็น fibrous tissue บริเวณ tumor bed รวมทั้งบริเวณ ขอบเขตรอยผ่าตัด อาจพบ residual tumor (ถ้ามี)
4. ถ้าตรวจไม่พบตำแหน่งของ tumor bed ใช้บริเวณที่ทำ biopsy แทนได้ ให้ตัดเนื้อเยื่อบริเวณ นั้น เหมือนขนาดของก้อนก่อนการรักษา

การตัดเนื้อลงตลับ

1. ตัดชิ้นเนื้อให้หมด โดยแต่ละชิ้นมีความ หนาประมาณ 0.5 เซนติเมตร อาจนำชิ้นเนื้อที่ตัด แล้วไปฉายภาพทางรังสีด้วยก็ได้
2. ตัดเนื้อลงตลับให้หมด หากขนาดเนื้อเยื่อ

ของ tumor bed หรือ residual tumor เล็กกว่า 5 เซนติเมตร

3. กรณีขนาดเนื้อเยื่อใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร เลือกตัดเนื้อเยื่ออย่างน้อย 1 บล็อกต่อเนื้อเยื่อ 1 เซนติเมตร

การตรวจสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์หรือการ วินิจฉัยโรค

1. รายงานลักษณะที่ตรวจพบและขนาดของ residual tumor พร้อมระบุขนาดที่ใหญ่ที่สุด (ถ้ามี)
2. รายงานปริมาณจำนวนเซลล์มะเร็งเป็น ร้อยละ ต่อขนาดของ tumor bed
3. รายงานผลของการรักษา ซึ่งอาจพบ ลักษณะ fibrosis, histiocyte, giant cell, hemosiderin หรือ calcification บริเวณ tumor bed หรือตำแหน่ง ที่ทำ biopsy
4. รายงานจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบ เซลล์มะเร็งแพร่กระจาย หรือ เซลล์มะเร็งลุกลาม ในหลอดน้ำเหลืองหรือหลอดเลือด (lymphovascular invasion หรือ LVI) (ถ้ามี)

5. แนวทางการตรวจต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ แบ่งเป็น 3 ระดับ (level)¹⁰ ได้แก่ level I หมายถึง ต่อมน้ำเหลือง กลุ่มด้านข้างของกล้ามเนื้อเพคโตรัลริสไมเนอร์ (pectoralis minor) level II หมายถึง ต่อมน้ำเหลือง กลุ่มที่อยู่ด้านในและด้านข้างของกล้ามเนื้อ pectoralis minor และต่อมน้ำเหลืองอินเตอร์เพคโตรัล (inter-pectoral) และ level III หมายถึง ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ด้านในและด้านข้างของกล้ามเนื้อ pectoralis minor และด้านล่างของกระดูกไหปลาร้า (clavicle) ซึ่งส่วนใหญ่ศัลยแพทย์มักตัดต่อมน้ำเหลืองรักแร้ level I และ level II

ขั้นตอนการตรวจ

1. วัดขนาดของเนื้อเยื่อที่รักแร้ทั้ง 3 ด้าน
2. บันทึกจำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดที่ตรวจพบ
3. บันทึกขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดใหญ่ที่สุด
4. บันทึกจำนวนและขนาดของต่อมน้ำเหลืองแต่ละกลุ่ม (ถ้ามี)

การตัดเนื้อลงตลับ

1. ตัดเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด
2. ตัดต่อมน้ำเหลืองทุกชิ้นที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาแล้ว ลงตลับ
3. ลงเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองแต่ละกลุ่มลงตลับ ในแต่ละตลับไม่ควรลงต่อมน้ำเหลืองจำนวนมากกว่า 4 ต่อมน้ำ

การตรวจสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์หรือการวินิจฉัยโรค

1. รายงานจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบ เซลล์มะเร็งแพร่กระจายและจำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดที่ตรวจพบจากกล้องจุลทรรศน์
2. รายงานการลุกลามของเซลล์มะเร็งบริเวณเนื้อเยื่อหุ้มโดยรอบ (capsule) (ถ้ามี)

6. แนวทางการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล

การตรวจต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ เป็นการตรวจประเมินการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเต้านมเพื่อการพยากรณ์โรคและประเมินความจำเป็นต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีร่วมด้วย โดยศัลยแพทย์จะตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ข้างเดียวกับเต้านมที่เป็นมะเร็ง ปัจจุบันมักจะตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เพียงบางส่วน ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด เช่น อาการซ้าหรืออาการแขนบวม จึงมีการค้นหาคำการแพร่กระจายของมะเร็งตามระบบน้ำเหลือง โดยการฉีดสีหรือสาร

บางอย่างที่ติดตามได้ง่าย (tracer) บริเวณรอบๆก้อนมะเร็งหรือฉีดใต้ผิวหนังรอบลานนม (periareolar) ต่อมน้ำเหลืองกลุ่มแรกสุดที่มะเร็งแพร่กระจายถึงได้ก่อนจะมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ เรียกต่อมน้ำเหลืองกลุ่มนี้ว่า ต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล การส่งต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ในระหว่างการผ่าตัดมีประโยชน์ในการวินิจฉัยและการกำหนดแนวทางการรักษา ซึ่งอาจช่วยลดการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ได้ ศัลยแพทย์จะตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลเป็นเนื้อสด กระบวนการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา เพื่อให้ได้รายงานผลการตรวจภายใน 30 นาที ขั้นตอนการเตรียมสไลด์จึงนำเนื้อสดไปทำให้แข็งในระยะเวลานั้นๆ โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิแช่แข็ง (frozen section) หากตรวจพบกลุ่มเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล ขนาดมากกว่า 0.2 เซนติเมตร (macrometastasis) ศัลยแพทย์จึงจะตัดสินใจผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออก เพื่อการพยากรณ์โรคและการวางแผนการรักษา เมื่อรายงานผล frozen section แล้ว จะต้องนำเนื้อเยื่อทั้งหมดไปผ่านกระบวนการตรวจโดยวิธีปกติอีกครั้ง เพื่อยืนยันผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

ขั้นตอนการตรวจ

1. วัดขนาดของต่อมน้ำเหลืองทั้ง 3 ด้าน
2. บันทึกจำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดและบันทึกขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่มีขอบเขตชัดเจน
3. ตัดเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด โดยแต่ละชิ้นมีความหนาประมาณ 0.2 เซนติเมตร

การตัดเนื้อลงตลับ

1. ตรวจเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองส่วนที่ได้ตรวจ frozen section แล้ว
2. นำเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดลงตลับ
3. หากพบต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาแล้ว ให้ลงตลับแยกต่างหากจากชิ้นอื่น

การตรวจสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์หรือการวินิจฉัยโรค

1. รายงานจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบ เซลล์มะเร็งแพร่กระจายและจำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดที่ตรวจพบจากกล้องจุลทรรศน์
2. รายงานขนาดของการแพร่กระจาย เป็น macrometastasis หากพบขนาดการแพร่กระจายมากกว่า 0.2 เซนติเมตร หรือรายงานเป็น micrometastasis หากพบขนาดการแพร่กระจายอยู่ระหว่าง 0.02-0.2 เซนติเมตร
3. รายงานผลความสอดคล้องหรือแตกต่างกันกับการตรวจ frozen section ด้วย

การอภิปรายและสรุป

การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา เป็นความท้าทายที่สำคัญในงานห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาภาค จากขนาดของชิ้นเนื้อที่มีความหลากหลาย การวินิจฉัยก่อนการผ่าตัด หรือชิ้นเนื้อที่ผ่านการรักษาด้วยยาก่อนผ่าตัด (neoadjuvant therapy) การดูแลชิ้นเนื้อที่เหมาะสมตั้งแต่ต้น จะช่วยให้การตรวจชิ้นเนื้อทางกล้องจุลทรรศน์และการตรวจสารชีวภาพมีความแม่นยำ เพราะการเตรียมตัวอย่างและการนำส่งชิ้นเนื้อ ส่งผลกระทบต่อเปลี่ยนแปลงรูปลักษณะของเซลล์ การแสดงออกของโปรตีนและยีนได้ การเตรียมตัวอย่างชิ้นเนื้อในระยะ preanalytic phase ควรคำนึงถึง ชนิดของน้ำยาฟอर्मาลิน คือ 10% NBF ระยะเวลา cold ischemic time ไม่นานเกินกว่า 60 นาที ช่วงระยะเวลา fixative time ที่เหมาะสมคือ 6 - 72 ชั่วโมง การกำกับดูแลและวางแผนอย่างเป็นระบบ มีเจ้าหน้าที่รับผิดชอบที่ชัดเจนและชำนาญ ตลอดจนการบันทึกเวลาการจัดการชิ้นเนื้อในใบขอส่งตรวจ จะนำไปสู่การตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่มีประสิทธิภาพได้

เอกสารอ้างอิง

1. College of American Pathologists. Invasive Carcinoma of the Breast 4.4.0.0 Posted February 2020. Available from: <http://www.cap.org/cancerprotocols/cp-breast-invasive-resection-20-4400.pdf>
2. Lester SC. Manual of Surgical Pathology. 3rd ed. New York, NY: Elsevier; 2010AJCC: American College of Surgeons. In: Amin MB, et al., editors.
3. Apeksha N. Agarwal, Jacob Ritter, Nella C. Dornbluth, et al. Grossing Breast Cancer Specimens: A Comprehensive Review. AJSP: Reviews & Reports 2020;25: 148—155.
4. แนวทางปฏิบัติทางพยาธิวิทยามะเร็งเต้านม. ใน: วีรุติ อิมสารามย์ อาคม ชัยวีระวัฒน์นะ ดนัย มโนรมณ์ และคณะ, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเต้านม. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ: โฆสิตการพิมพ์; 2560 หน้า 85-106.
5. Koonmee S, Somintara O, Intarawichian P, et al. Pathum Raksa Project: Addressing Disparity in Breast Cancer Care Through National Innovation in Thailand. Cancer Management and Research, 13, 8737-8753. doi:10.2147/CMAR.S335386
6. Lei Huo. A practical approach to grossing breast specimens. Annals of Diagnostic Pathology 15 (2011) 291—301.
7. Sahoo S, Lester SC. Pathology Considerations in Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. Surg Pathol Clin. 2012 Sep; 5(3):749-74. PMID: 26838287.
8. Galea MH, Blamey RW, Elston CW, et al. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. Br Cancer Res Treat 1992;22:207-219.

9. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significant of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol 2008;26:3153-3158.
10. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Basel: Springer; 2017. P. 588-636. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3_48.

ระบบการรายงานผลชิ้นเนื้อผ่าตัดใหญ่ของมะเร็งเต้านม Breast cancer reporting system for breast resection specimen

ทิพย์พร จิตสวัสดิ์

บทนำ

รายงานทางพยาธิวิทยามีความสำคัญ เป็นเอกสารที่เป็นที่ยอมรับทั่วไป ว่ามีความถูกต้องสูงและใช้อ้างอิงในการวางแผนเพื่อดูแลต่อเนื่องให้กับผู้ป่วย ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ได้จากการตรวจชิ้นเนื้อผ่าตัดใหญ่ จะถูกใช้ในการวางแผนแนวทางการรักษาเพิ่มเติม และการติดตามผู้ป่วยไปตลอด เนื่องจากการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ส่วนใหญ่นั้นไม่ได้สิ้นสุดที่การผ่าตัดก้อนเนื้อออกไป แพทย์จำเป็นต้องวางแผนว่า ต้องให้การฉายแสงหรือไม่ ต้องมีการให้ยาเคมีบำบัดหรือไม่ และควรใช้ยา กลุ่มใด เพื่อลดโอกาสการเกิดเป็นซ้ำ หรือการกลับมาใหม่ของมะเร็ง ความสมบูรณ์ของการรายงาน จึงเป็นเรื่องสำคัญ และต้องประกอบไปด้วยปัจจัยหลายด้าน ทั้งต้องมีระบบรายงานที่ครบถ้วน และความสมบูรณ์ของข้อมูลที่ได้จากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่สามารถตรวจสอบได้

บทความนี้ จะได้กล่าวถึงระบบการรายงานผลทางพยาธิวิทยา ที่จำเป็นต้องมีข้อมูลที่จำเป็น และเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยในทางคลินิกได้อย่างครบถ้วน บนเงื่อนไขว่า ตัวอย่างชิ้นเนื้อที่ได้ทำการวิเคราะห์ ต้องได้รับการจัดการอย่างเหมาะสม และมีความสมบูรณ์ของชิ้นเนื้อเพียงพอที่จะสามารถทำให้ข้อมูลปรากฏอยู่บนสไลด์อย่างครบถ้วนถูกต้อง ในขณะที่ทำการตรวจเพื่อวินิจฉัยได้

แนวทางการรายงานผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อก้อนเต้านมและชิ้นเนื้อเต้านม¹

แนวทางในการรายงานผลนี้สามารถใช้ได้กับ

ชิ้นเนื้อประเภทก้อนเต้านม และชิ้นเนื้อทั้งเต้านม ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งที่เกิดจากเนื้อเต้านมเอง (primary mammary carcinoma) ทั้งนี้ ไม่รวมถึงโรคเนื้องอกมะเร็งของเต้านม และโรคของหัวนมบางชนิด ได้แก่ Paget's disease of the nipple, Phyllodes tumor, Lymphoma และ Sarcoma

1) ชิ้นเนื้อก้อนเต้านม หมายถึง สิ่งส่งตรวจทางพยาธิวิทยาที่ได้จากการตัดก้อนเนื้อออกพร้อมเนื้อบางส่วนของเต้านม ได้แก่ lumpectomy, segmental resection, quadrantectomy และ segmental/partial mastectomy ซึ่งอาจจะมีการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

2) ชิ้นเนื้อเต้านม หมายถึง สิ่งส่งตรวจทางพยาธิวิทยาที่ได้จากการผ่าตัดเนื้อเต้านมออกทั้งเต้านม แบ่งได้เป็นลักษณะย่อยต่างๆ ได้แก่ simple mastectomy, skin sparing mastectomy, nipple sparing mastectomy, modified radical mastectomy และ radical mastectomy ซึ่งอาจจะมีการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

ในการรายงานผลชิ้นเนื้อเต้านมทางพยาธิวิทยา จึงจำเป็นต้องมีส่วนสรุปผล ที่ให้ข้อมูลในการวินิจฉัย เพื่อประกอบการรักษาและติดตามดูแลคนไข้ อย่างครบถ้วนและถูกต้อง องค์ประกอบส่วนต่างๆของการรายงานผลทางพยาธิวิทยา สามารถถูกแบ่งอย่างสังเขปได้เป็นหัวข้อดังต่อไปนี้

1. หัวข้อประเภทของชิ้นเนื้อ ตำแหน่งที่ได้มาของชิ้นเนื้อ และ ประเภทของการผ่าตัด
2. การรายงานผลของมะเร็งระยะลุกลาม

(invasive carcinoma)

2.1. ผลการวินิจฉัยของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histologic type)

2.2. ขนาดของก้อนเนื้ออกมะเร็งระยะลุกลาม

2.3. ระดับความรุนแรงของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histologic grade)

2.4. จำนวนของก้อนมะเร็งระยะลุกลาม (tumor focality) (ในกรณีที่ตรวจพบมะเร็งระยะลุกลามหลายตำแหน่ง)

3. การรายงานผลของมะเร็งระยะไม่ลุกลาม (ductal carcinoma in situ, DCIS)

4. การรายงานผลดัชนีชี้วัดต่างๆ

4.1. การรายงานการกระจายของมะเร็งในบริเวณอื่นๆของเนื้อเต้านม (tumor extension)

4.2. การรายงานระยะห่างระหว่างขอบรอยผ่าของชั้นเนื้อ และมะเร็ง (margins)

4.3. การรายงานผลมะเร็งลุกลามในท่อน้ำเหลืองและหลอดเลือด (lymphovascular invasion and blood vessel invasion) และ ในท่อน้ำเหลืองที่ผิวหนัง (dermal lymphovascular invasion)

4.4. การรายงานต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง (regional lymph nodes)

5. การรายงานผลกรณีที่มีการรักษาด้วยยาก่อนผ่าตัด (presurgical or neoadjuvant therapy)

5.1. การรายงานผลชั้นเนื้อ

5.2. การรายงานการตอบสนองต่อการรักษาในต่อมน้ำเหลือง (treatment effect in the lymph nodes)

6. การรายงานผลเพิ่มเติมอื่นๆ

6.1. การรายงานผลระยะของโรคมะเร็ง Pathologic Stage Classification (pTNM, AJCC

8th Edition)

6.2. การรายงานผลข้อมูลเพิ่มเติม (additional pathologic findings)

6.3. การรายงานผลการตรวจพิเศษ (ancillary studies)

6.4. การรายงานผลกรณีตรวจพบตะกอนแคลเซียมในชั้นเนื้อ (microcalcifications)

6.5. ข้อคิดเห็นเพิ่มเติม (comments)

1. หัวข้อประเภทของชั้นเนื้อ ตำแหน่งที่ได้มาของชั้นเนื้อ และ ประเภทของการผ่าตัด

ข้อมูลจำเป็นที่ต้องรายงานเกี่ยวกับชั้นเนื้อ ได้แก่

ก. ตำแหน่งที่ได้มาของชั้นเนื้อ รวมถึงข้างของเต้านมที่ถูกตัดออกมา ได้แก่ ข้างขวา (right), ข้างซ้าย (left) หรือไม่มีข้อมูล

ข. ประเภทของการผ่าตัด ได้แก่ lumpectomy, segmental resection, quadrantectomy, segmental/partial mastectomy, simple mastectomy, skin sparing mastectomy, nipple sparing mastectomy, modified radical mastectomy, และ radical mastectomy

ค. ข้อมูลเพิ่มเติมในกรณีที่สามารรถระบุได้ ได้แก่ ตำแหน่งของก้อนเนื้ออก หรือ ตำแหน่งของชั้นเนื้อที่ถูก ตัดออกมา เช่น upper outer quadrant, lower outer quadrant, upper inner quadrant, lower inner quadrant, central area, nipple area, clock position (ระบุตำแหน่งอิงตามหน้าปัดนาฬิกา), not specified หรือ อื่นๆ เป็นต้น

ในกรณีที่การตรวจชั้นเนื้อด้วยตาเปล่ายากที่จะระบุตำแหน่งของก้อนเนื้อที่ชัดเจนได้ ข้อมูลทางคลินิก และรังสีวิทยา ของตำแหน่งของก้อนที่สอดคล้องกัน สามารถช่วยให้การตรวจก้อนมีความแม่นยำน่าเชื่อถือยิ่งขึ้น

2. การรายงานผลของมะเร็งระยะลุกลาม

2.1. ผลการวินิจฉัยของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

การวินิจฉัยประเภทของมะเร็ง จะขึ้นอยู่กับลักษณะที่ตรวจพบจากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ของก้อนมะเร็งระยะลุกลาม ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดของคนที่ใช้หรือชิ้นเนื้อนั้นๆเป็นสำคัญ ในกรณีที่มีก้อนมะเร็งลุกลามมากกว่าหนึ่งก้อน และแต่ละก้อนมีลักษณะหน้าตาที่แตกต่างกัน ข้อมูลประเภท histologic type ของก้อนที่แตกต่าง ควรได้รับการรายงานไว้ในส่วนรายงานผลเพิ่มเติมตอนท้ายด้วย (Additional Pathologic Findings) และหากก้อนมะเร็งที่ตรวจพบมีลักษณะพิเศษเฉพาะบางอย่าง การที่จะถูกจัดอยู่ในประเภทลักษณะเฉพาะนั้นๆได้ จะต้องมียอดประกอบของลักษณะนั้นไม่น้อยกว่า 90% ของมะเร็งระยะลุกลามทั้งก้อน

โดยการรายงานผลจะอ้างอิงจาก The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast (WHO breast tumor classification)² และ College of American Pathologist (CAP) Protocol for Examination Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the breast¹

2.2. ขนาดของก้อนเนื้อออกมะเร็งระยะลุกลาม

ขนาดของก้อนเนื้อออกมะเร็งระยะลุกลาม เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคของคนไข้ (prognosis) และยังใช้ในการแบ่งระยะของมะเร็งตาม T classification ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC) โดยขนาดของก้อนที่ใช้รายงานนั้น ได้มาจากทั้งการพิจารณาข้อมูลจากการตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่า ประกอบกับการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ และ พิจารณาร่วมกับข้อมูลจากการตรวจทางรังสีวิทยา โดยมีหลักเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1) ขนาดของก้อนที่รายงาน จะเป็นระยะความยาวของด้านที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็งลุกลามเพียงหนึ่งด้าน ของก้อนมะเร็งลุกลามที่มีขนาดใหญ่ที่สุดเพียงก้อนเดียวเท่านั้น โดยระบุขนาดในหน่วยมิลลิเมตร (mm) หรือ เซนติเมตร (cm)

2) หากตัวก้อนมะเร็งลุกลามมีมากกว่าหนึ่งก้อน หรือก้อนอยู่ใกล้กันมากโดยที่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ที่เหมือนกัน และไม่สามารถแบ่งแยกออกจากกันได้อย่างชัดเจน หากเมื่อพิจารณาจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ แล้วก้อนทั้งสองอยู่ห่างกันไม่เกิน 5 มิลลิเมตร ให้ใช้ขนาดของด้านที่กว้างที่สุดจากแนวขอบนอกของทั้งสองก้อน ในการรายงานผล และใช้ในการแบ่งระยะ T staging

3) ในกรณีที่ตัวก้อนมะเร็งลุกลามถูกตัดแบ่งออกเป็นหลายชิ้นย่อย ทำให้ยากแก่การประเมินขนาดที่แท้จริง ให้อาศัยข้อมูลทางรังสีวิทยาของก้อนเพื่อช่วยในการประเมินขนาด แต่อย่างไรก็ตาม ไม่ควรนำเอาความยาวของก้อนในแต่ละส่วนของชิ้นเนื้อมารวมกัน เนื่องจากจะได้ค่าที่มากเกินไปกว่าความเป็นจริง

4) ในกรณีที่ส่วนที่เป็นมะเร็งลุกลาม มีขนาดเล็กกว่า 1 มิลลิเมตร จะถือว่าเป็นมะเร็งชนิด microinvasive ซึ่งมักจะพบร่วมกับมะเร็งระยะไม่ลุกลาม (DCIS with microinvasion)³ หากพบ microinvasive foci มากกว่าหนึ่งตำแหน่ง ควรรายงานข้อมูลของจำนวนตำแหน่งที่พบ หรือคาดคะเนจำนวนตำแหน่งด้วย หรือหากพบมีหลายตำแหน่ง (multiple) ก็ควรรายงานข้อมูลไว้ด้วย

5) ในกรณีที่ก้อนมะเร็งลุกลามมีขนาดมากกว่า 1 มิลลิเมตร แต่ไม่น้อยกว่า 2 มิลลิเมตร ให้รายงานขนาดที่ 2 มิลลิเมตร เพื่อไม่ให้คนไข้ถูกวินิจฉัยเป็น microinvasive และได้รับการรักษาที่ไม่เพียงพอ

2.3. ระดับความรุนแรงของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

มะเร็งเต้านมระยะลุกลามทุกประเภทควรจะได้รับการประเมินระดับความรุนแรงของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา⁴ โดยการให้คะแนนตามระบบ

The Nottingham combined histologic grade (Elston-Ellis modification of Scarff-Bloom-Richardson grading system) ซึ่งอาศัยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา 3 ด้าน ได้แก่ 1) สัดส่วนของการเรียงตัวเป็นท่อของเซลล์มะเร็ง 2) ลักษณะความรุนแรงของนิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง และ 3) อัตราของเซลล์ที่นิวเคลียสอยู่ในระยะแบ่งตัว โดยในแต่ละด้านที่กล่าวถึงในข้างต้น จะถูกแบ่งและได้รับการประเมินออกเป็น 3 ระดับ และมีคะแนนอยู่ที่ 1, 2, หรือ 3 ตามลักษณะที่ตรวจพบ เมื่อนำคะแนนของทั้ง 3 ปัจจัยมารวมเข้าด้วยกันจะได้เป็นคะแนนรวม และเป็นผลสรุปของระดับความรุนแรง ของก้อนมะเร็งลุกลามนั้นๆ ซึ่งการประเมินผลแต่ละด้าน มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1) สัดส่วนของการเรียงตัวเป็นท่อของเซลล์มะเร็ง (Glandular (Acinar)/Tubular Differentiation)

o 1 คะแนน หมายถึง มีการเรียงตัวของเซลล์มะเร็งเป็นท่อ ในสัดส่วนที่มากกว่า 75% ของ พื้นที่มะเร็งลุกลามทั้งก้อน

o 2 คะแนน หมายถึง มีการเรียงตัวของเซลล์มะเร็งเป็นท่อ ในสัดส่วนตั้งแต่ 10-75% ของ พื้นที่มะเร็งลุกลามทั้งก้อน

o 3 คะแนน หมายถึง มีการเรียงตัวของเซลล์มะเร็งเป็นท่อ ในสัดส่วนที่น้อยกว่า 10% ของ พื้นที่มะเร็งลุกลามทั้งก้อน

2) ลักษณะความรุนแรงของนิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง (Nuclear Pleomorphism)

o 1 คะแนน หมายถึง ลักษณะนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้นเล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับ

กับเซลล์ของเนื้อเต้านมปกติ ขอบนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งไม่เรียบ โครมาติน (chromatin) กระจายเท่ากันทั้งนิวเคลียส แต่ละเซลล์มีขนาดแตกต่างกันเล็กน้อย

o 2 คะแนน หมายถึง ลักษณะนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งมีขนาดใหญ่กว่าอย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ของเนื้อเต้านมปกติ ขอบนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งไม่เรียบ นิวเคลียสโปร่งและ chromatin กระจายอยู่ที่ขอบของนิวเคลียส เห็นนิวคลีโอไล (nucleoli) แต่ละเซลล์มีขนาดแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด

o 3 คะแนน หมายถึง ลักษณะนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งมีขนาดใหญ่กว่าอย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ของเนื้อเต้านมปกติ ขอบนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งไม่เรียบ นิวเคลียสโปร่งและ chromatin กระจายอยู่ที่ขอบของนิวเคลียส เห็นนิวคลีโอไลเด่นและใหญ่ แต่ละเซลล์มีทั้งขนาดและรูปร่างที่ต่างกันอย่างมาก และ อาจพบเซลล์มะเร็งที่มีหน้าตาแปลกประหลาดได้

3) อัตราของเซลล์ที่นิวเคลียสอยู่ในระยะแบ่งตัว (Mitotic Rate)

คะแนนการแบ่งตัวของเซลล์จะประเมินโดยการนับ จำนวนของเซลล์แบ่งตัวต่อ 10 fields ที่ต่อเนื่องกันของกำลังขยายของเลนส์ตา 40X (10 consecutive high-power fields, 10 HPFs) โดยต้องเลือกประเมินในบริเวณที่มีจำนวนการแบ่งตัวมากที่สุดของก้อนมะเร็งลุกลามนั้นๆ และเนื่องจากว่ากล้องจุลทรรศน์แต่ละตัวอาจมีความกว้างวิสัยทัศน์การมองเห็นของเลนส์ขนาดแตกต่างกัน ดังนั้นค่าตัวเลขในการให้คะแนนจึงขึ้นอยู่กับพื้นที่การมองเห็นของเลนส์กล้องนั้นๆ สามารถเทียบเคียงตารางอ้างอิงได้จาก Royal College of Pathologists ใน Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting

of breast cancer (<https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>)⁵

ผลรวมของคะแนน (Overall Grade)

ผลรวมคะแนนของทั้ง 3 ลักษณะ ได้แก่ Tubular differentiation score, Nuclear pleomorphism score, และ Mitotic rate score ซึ่งจะได้ค่าตั้งแต่ 3 ถึง 9 คะแนน สามารถนำมาใช้แบ่ง grade ของมะเร็งลูกกลมออกเป็น 3 ระดับ ตามระบบ Histologic Grade (Nottingham Histologic Score) ได้ดังนี้

- Grade 1 ได้แก่ คะแนน 3, 4, หรือ 5
- Grade 2 ได้แก่ คะแนน 6, หรือ 7
- Grade 3 ได้แก่ คะแนน 8, หรือ 9

แนวทางการรายงานผลนี้สามารถใช้ได้กับมะเร็งเต้านมระยะลุกลามได้ทุก histologic type การแบ่งระดับความรุนแรงนี้ จะอ้างอิงจากลักษณะระยะลุกลามนั้นๆ เป็นสำคัญ

ข้อยกเว้นของการแบ่งระดับความรุนแรงของมะเร็งระยะลุกลาม ได้แก่

1. กรณีที่มีแค่ microinvasive carcinoma ไม่ต้องให้ histologic grade
2. มะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยา ก่อนผ่าตัด และไม่พบมะเร็งลูกกลมหลงเหลือในชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัด

2.4. จำนวนของก้อนมะเร็งระยะลุกลาม

ถ้าตำแหน่งของมะเร็งลูกกลม พบมากกว่าหนึ่งบริเวณ ควรต้องรายงานจำนวนของตำแหน่งที่พบด้วย เนื่องจากว่าผู้ป่วยที่พบว่ามะเร็งลูกกลมมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง จะมีโอกาสเกิดการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมากขึ้น⁶ แต่หากว่ามะเร็งลูกกลมพบเพียงแค่ตำแหน่งเดียว ไม่มีความจำเป็นในการรายงานในหัวข้อนี้

ในกรณีที่มีมะเร็งลูกกลมมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง การรายงาน ขนาด, histologic grade, histologic type, และ ผลการย้อมพิเศษ เช่น estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), และ HER2 ควรจะอ้างอิงจากมะเร็งลูกกลม ก้อนที่ขนาดใหญ่ที่สุด

3. การรายงานผลของมะเร็งระยะไม่ลุกลาม

มะเร็งระยะไม่ลุกลาม หรือ DCIS ที่สัมพันธ์กับมะเร็งลูกกลม นั้น พบว่า เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดซ้ำของมะเร็งที่ตำแหน่งเดิม (local recurrence) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาผ่าตัดแบบเก็บเต้านม (breast-conserving surgery) โดยเฉพาะกรณีที่พบมะเร็งไม่ลุกลามที่เข้ากับลักษณะ Extensive intraductal component (EIC) แต่ในกรณีที่มะเร็งไม่ลุกลาม ถูกพบห่างจากขอบของก้อนมาก ก็จะมีโอกาสเกิดซ้ำที่ตำแหน่งเดิมลดลง และความสำคัญของการรายงานผลก็ลดลงไปเช่นกัน ในการรายงานเกี่ยวกับ DCIS ควรจะต้องบอกสัดส่วนหรือปริมาณของ DCIS ที่พบด้วย

เกณฑ์ของมะเร็งระยะไม่ลุกลาม ที่ถูกจัดให้เป็น EIC-positive carcinomas จะต้องเข้าได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง จาก 2 เกณฑ์ดังต่อไปนี้ ได้แก่⁷

1. มีสัดส่วนของมะเร็งระยะไม่ลุกลามอยู่ในก้อนมะเร็งหลักตั้งแต่ประมาณ 25% ขึ้นไป และยังพบ DCIS ในบริเวณเนื้อเยื่อรอบๆของเต้านมด้วย
2. ตัวก้อนมะเร็งหลักประกอบไปด้วย DCIS เป็นองค์ประกอบหลัก และพบมะเร็งลูกกลมขนาดเล็ก (ประมาณ 10 มิลลิเมตร หรือเล็กกว่า)

ในกรณีอื่นๆที่พบ DCIS ในเนื้อเยื่อเต้านมบริเวณรอบๆ แต่ไม่เข้าเกณฑ์ของ EIC-positive carcinomas การรายงานสัดส่วนของ DCIS ที่พบก็มีความสำคัญเช่นกัน

การรายงานผลของมะเร็งระยะไม่ลุกลาม มีรายละเอียดของการรายงานผลดังต่อไปนี้

1) การรายงานขนาด หรือ สัดส่วน โดยประมาณของ DCIS โดยข้อมูลนี้ จะช่วยในการประเมินปริมาณของตัวมะเร็งที่พบเพื่อการรักษาที่เหมาะสม แต่อย่างไรก็ตามการรายงานขนาดของ DCIS อาจไม่มีความจำเป็นในกรณีที่ตัวเนื้องอกเป็นแบบ EIC-negative invasive carcinomas

3) ระดับความรุนแรงของนิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง (Nuclear Grade) จะแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ซึ่งมีหลักเกณฑ์ในการประเมินจาก 6 ลักษณะตามตารางที่ 1⁸

4) การตายของกลุ่มเซลล์มะเร็ง (Necrosis) ในกรณีที่มีการตายของเซลล์มะเร็ง ให้มีการรายงานลักษณะการตายของเซลล์ที่พบด้วย สามารถถูกแบ่งออกเป็น 2 ลักษณะ ได้แก่

ตารางที่ 1 การประเมินระดับความรุนแรงของนิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง (Nucleus Grade)⁸

Feature	Grade I (Low)	Grade II (Intermediate)	Grade III (High)
Pleomorphism	Monotonous (monomorphic)	Intermediate	Markedly pleomorphic
Size	1.5 to 2 x the size of a normal red blood cell or a normal duct epithelial cell nucleus	Intermediate	>2.5 x the size of a normal red blood cell or a normal duct epithelial cell nucleus
Chromatin	Usually diffuse, finely dispersed chromatin	Intermediate	Usually vesicular with irregular chromatin distribution
Nucleoli	Only occasional	Intermediate	Prominent, often multiple
Mitoses	Only occasional	Intermediate	May be frequent
Orientation	Polarized toward luminal spaces	Intermediate	Usually not polarized toward the luminal space

2) ลักษณะของรูปแบบการเรียงตัวของเซลล์มะเร็งระยะไม่ลุกลามที่พบ (Architectural Patterns) ซึ่งอาจพบลักษณะรูปแบบต่างๆ ได้ดังต่อไปนี้ ได้แก่ comedo, cribriform, micropapillary, papillary, solid, Pagetoid pattern หรือ รูปแบบอื่นๆ เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม nuclear grade และลักษณะที่พบ necrosis มีความสำคัญต่อการทำนายการดำเนินของโรคในทางคลินิก (clinical outcome) มากกว่า

ก. การตายแบบบางเซลล์ (small foci หรือ single cell necrosis)

ข. การตายของเซลล์แบบเป็นวงกว้าง (expansive “comedo” necrosis หรือ central necrosis) เป็นลักษณะ การตายของเซลล์มะเร็งภายในท่อเต้านมแบบเป็นวงกว้าง โดยพบเศษซากเซลล์ตาย (ghost cells and karyorrhectic debris) บริเวณกึ่งกลางท่อ โดยทั่วไป ลักษณะการตายแบบนี้

มักจะพบสัมพันธ์กับเซลล์ที่มี นิวเคลียส Grade III แต่ก็สามารถพบใน DCIS ที่แสดงลักษณะ low หรือ intermediate nuclear grade ได้ เช่นกัน

4. การรายงานผลชิ้นเนื้อชีวิตต่างๆ

4.1. การรายงานการกระจายของมะเร็งในบริเวณอื่นๆของเนื้อเต้านม

การรายงานในส่วนนี้ มีความจำเป็นเฉพาะกรณีที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็ง ไปที่บริเวณสำคัญอื่นๆของเนื้อเต้านม ซึ่งได้แก่ บริเวณผิวหนังด้านหน้า และ บริเวณกล้ามเนื้อด้านหลัง ซึ่งการพบการกระจายตัวนี้มีความสำคัญกับการวางแผน local treatment

1) การกระจายของเซลล์มะเร็งที่บริเวณผิวหนังพบในรูปแบบต่างๆ ดังต่อไปนี้

ก. ก้อนมะเร็งระยะลุกลามที่อยู่ใกล้ผิวหนัง และมีเซลล์มะเร็งลุกลามไปที่ผิวหนังชั้น dermis และ epidermis โดยตรง โดยที่ยังไม่เกิดแผลเป็นที่ผิวหนัง ในกรณีนี้จะไม่มีการเปลี่ยนระยะของ มะเร็ง ตาม T classification ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC)

ข. ก้อนมะเร็งระยะลุกลามที่อยู่ใกล้ผิวหนัง และมีเซลล์มะเร็งลุกลามไปที่ผิวหนังโดยตรง และเกิดเป็นแผลที่ผิวหนัง ในกรณีนี้จะมีผลต่อการเปลี่ยนระยะของมะเร็ง ตาม T classification ของ AJCC ซึ่งตัวเนื้องอก จะถูกจัดเป็นระยะ T4b

ค. มีการกระจายตัวของเซลล์มะเร็งลุกลามมาที่บริเวณผิวหนังของเนื้อเต้านมข้างเดียวกัน โดยที่ไม่ได้เชื่อมต่อกับก้อนมะเร็งหลัก (satellite skin foci of invasive carcinoma) และยังไม่เกิดแผลเป็น กรณีนี้มักจะเกิดจากการกระจายทาง หลอดเลือดน้ำเหลืองของผิวหนัง (dermal lymphovascular invasion) โดยแบ่งออกเป็น 2 กรณีย่อย ดังนี้

● สามารถมองเห็นก้อนที่ผิวหนังได้จากการตรวจด้วยตาเปล่า ซึ่งจะสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกที่เห็นผิวหนังลักษณะคล้ายผิวส้ม (clinical peau d'orange) หรือดู บวมแดงอักเสบเป็น inflammatory carcinoma (diffuse erythema and edema involving one-third or more of the breast) ในกรณีนี้จะมีผลต่อการเปลี่ยนระยะของมะเร็ง ตาม T classification ของ AJCC ซึ่งตัวเนื้องอกจะถูกจัดเป็นระยะ T4d

● ตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ผิวหนังในระดับจุลพยาธิวิทยาเท่านั้น โดยที่ไม่เห็นร่องรอยที่ผิวหนังด้วยตาเปล่า ในกรณีนี้จะไม่มีการเปลี่ยนระยะของมะเร็ง ตาม T classification ของ AJCC ตัวก้อนมะเร็งจะถูกจัดระยะ ตามขนาดของก้อนมะเร็งลุกลามที่ขนาดใหญ่ที่สุด

2) การกระจายของเซลล์มะเร็งที่บริเวณหัวนมอาจพบใน 2 รูปแบบ ดังต่อไปนี้

ก. พบเซลล์มะเร็งแบบ Paget's disease
ข. พบการกระจายตัวของเซลล์มะเร็งในลักษณะต่างๆ เช่นเดียวกับที่พบได้บริเวณผิวหนัง ให้รายงานผลเช่นเดียวกับที่พบบริเวณผิวหนัง

3) การกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่กล้ามเนื้อด้านหลัง

ก. ในกรณีที่พบเซลล์มะเร็งที่กล้ามเนื้อ pectoralis muscle ยังคงไม่มีผลต่อการเปลี่ยนระยะของมะเร็ง ตาม T classification ของ AJCC แต่อย่างไรก็ตามการพบเซลล์มะเร็งในกล้ามเนื้อ จำเป็นต้องเขียนไว้ในรายงาน เนื่องจากเป็นข้อมูลที่สำคัญ และเป็นข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาด้วยรังสี ภายหลังการผ่าตัด

ข. ในกรณีที่พบเซลล์มะเร็งลุกลามที่กล้ามเนื้อและผนังทรวงอก ตัวมะเร็งจะถูกจัดระยะ

เป็น T4a ตาม T classification ของ AJCC

4.2. การรายงานระยะห่าง ระหว่างขอบรอยผ่าของชิ้นเนื้อและมะเร็ง

ขอบของชิ้นเนื้อที่ผ่าตัดออกมาจากคนไข้ (margin) ควรได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาให้ครบทุกด้าน ทั้งจากการตรวจด้วยตาเปล่า และการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา⁹ เพื่อประเมินว่ามีเซลล์มะเร็งอยู่ที่ขอบของก้อนหรือไม่ ขอบของก้อนจะถูกรายงานว่ามีเซลล์มะเร็งอยู่ (positive margin) ก็ต่อเมื่อต้องพบสีที่ทาที่ขอบติดบนเซลล์มะเร็งด้วยเท่านั้น ซึ่งหมายถึงระยะระหว่างเซลล์มะเร็งและขอบเป็น 0 มิลลิเมตร ด้านต่างๆของขอบก้อนที่ต้องรายงานตามชนิดของชิ้นเนื้อผ่าตัด มีดังต่อไปนี้

1) สำหรับชิ้นเนื้อก้อนเต้านม (lumpectomy, segmental resection, quadrantectomy, และ segmental/partial mastectomy) ถ้ามีการระบุด้านของชิ้นเนื้อมา ให้รายงานแยกด้านทั้ง 6 ด้าน ได้แก่ anterior, posterior, superior, inferior, medial, และ lateral margins

2) สำหรับชิ้นเนื้อเต้านม (simple mastectomy, skin sparing mastectomy, nipple sparing mastectomy, modified radical mastectomy, และ radical mastectomy) ขอบที่ต้องรายงาน ได้แก่ anterior margin, posterior margin, skin margin (ถ้ามี), และ ด้านอื่นๆตามความเหมาะสม

การรายงาน margin มีหลักการดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ positive margin ต้องบอกระบุด้านที่มีเซลล์มะเร็ง รวมถึงชนิดของมะเร็งที่พบ ว่าเป็นระยะลุกลาม หรือ เป็นระยะไม่ลุกลาม นอกจากนั้นควรจะต้องให้ข้อมูลเกี่ยวกับ margin ที่มีเซลล์มะเร็งอยู่ด้วยว่า พบที่ตำแหน่ง เช่น unifocal, multifocal, หรือ extensive (พบมะเร็งที่ขอบเป็นบริเวณกว้างมากกว่า 5 มิลลิเมตร)

2. การรายงานผลขอบของก้อนที่ negative margin

ก. การรายงานของมะเร็งระยะลุกลาม ให้บอกระยะของด้านที่ใกล้ที่สุด และหรือถ้าเป็นไปได้ ควรรายงาน ระยะระหว่างตัวก้อนมะเร็งและขอบให้ครบทุกด้าน เป็นหน่วยมิลลิเมตรหรือเซนติเมตร

ข. การรายงานของมะเร็งระยะไม่ลุกลาม จะมีความจำเป็นในกรณีที่ ระยะระหว่างมะเร็งและขอบของก้อน น้อยกว่า 2 มิลลิเมตร โดยระบุด้านที่อยู่ใกล้ที่สุด และระยะห่างจากก้อนด้วย ส่วนกรณีที่อยู่ห่าง มากกว่า 2 มิลลิเมตร ให้รายงานด้านที่ใกล้ที่สุด และหรือด้านอื่นๆก็สามารถรายงานระยะจากก้อนถึงขอบได้ตามความเหมาะสม

4.3. การรายงานผลมะเร็งลุกลามในท่อน้ำเหลืองและหลอดเลือด และ ในท่อน้ำเหลืองที่ผิวหนัง

การพบมะเร็งลุกลามในท่อน้ำเหลืองและหลอดเลือด (LVI) มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดซ้ำที่ตำแหน่งเดิม และลดอัตราการรอดชีวิตของคนไข้¹⁰⁻¹² การประเมินนี้ ไม่จำเป็นต้องแบ่งแยกประเภทระหว่างท่อน้ำเหลืองและหลอดเลือด การพบหรือไม่พบ LVI ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม stage IIA และ IIB ที่ได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ อาจส่งผลต่อการพิจารณาการได้รับรังสีรักษา¹³ นอกจากนี้การรายงาน dermal lymphatic invasion (DLI) ก็มีความสำคัญเช่นกัน เนื่องจากสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกที่เรียกว่า inflammatory breast carcinoma และสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

4.4. การรายงานต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง

ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง (regional lymph nodes) จะเป็นข้อมูลสำหรับการประเมินระยะของมะเร็ง ตาม N classification ของ AJCC โดยปกติแล้วจะถูกแบ่งย่อยเป็นรูปแบบต่างๆตาม

ชนิดของการผ่าตัด และตำแหน่ง ดังต่อไปนี้

1) Sentinel lymph nodes ต่อมน้ำเหลือง จะถูกพิจารณาเป็น sentinel lymph node ก็ต่อเมื่อ มีจำนวนต่อมที่ถูกตัดออกมาน้อยกว่า 6 ต่อมน้ำ

2) Axillary lymph nodes ได้แก่ต่อมน้ำเหลือง ที่อยู่บริเวณรักแร้ที่ levels I (low-axilla) และ level II (mid-axilla)

3) Intramammary nodes หมายถึงต่อมน้ำเหลืองที่พบอยู่ในเนื้อเต้านม

ส่วนต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Internal mammary nodes, supraclavicular nodes, และ infraclavicular nodes หากมีข้อมูล และพบว่าถูกกลืนด้วยเซลล์มะเร็ง ก็จะมีผลในการให้ระยะของมะเร็ง ตาม N classification ของ AJCC ด้วย โดยที่มีเกณฑ์ในการให้ระยะต่างจากต่อมน้ำเหลือง regional lymph nodes ในข้างต้น¹⁴

การรายงานผลการตรวจของต่อมน้ำเหลือง ประกอบด้วยข้อมูลดังต่อไปนี้

1. จำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่ถูกตรวจทางพยาธิวิทยา เป็นผลรวมจากการตรวจต่อมน้ำเหลือง ด้วยวิธีการต่างๆ ทั้ง sentinel nodes, nonsentinel nodes, nodes from axillary dissections, และ intramammary nodes

2. จำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่พบการกระจายของมะเร็ง ซึ่งยังถูกแบ่งออกได้เป็น 3 ลักษณะย่อย ดังต่อไปนี้

ก. Number of Lymph Nodes with Macrometastases หมายถึงจำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่พบมะเร็งขนาด มากกว่า 2 มิลลิเมตร โดยการวัดขนาดของมะเร็งจะวัดเฉพาะด้านที่ยาวที่สุดของตำแหน่งมะเร็งที่ต่อเนื่องกันเพียงตำแหน่งเดียวเท่านั้น

ข. Number of Lymph Nodes with Micrometastases หมายถึงจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบมะเร็งที่ขนาด มากกว่า 0.2 มิลลิเมตร ถึงขนาดไม่เกิน 2 มิลลิเมตร และ/หรือ พบเซลล์มะเร็งจำนวนมากกว่า 200 เซลล์ กรณีที่พบเฉพาะ micrometastases โดยไม่มี macrometastases จะถูกแบ่งระยะตาม N classification เป็น pN1mi แต่หากพบร่วมกับ macrometastases จำนวนของต่อมน้ำที่มีมะเร็งจะถูกนับรวมเพื่อใช้ในการให้ระยะ N classification ทั้งหมดด้วย

ค. Number of Lymph Nodes with Isolated Tumor Cells หมายถึงจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่พบมะเร็งที่ขนาด น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.2 มิลลิเมตร หรือ พบเซลล์มะเร็งจำนวนน้อยกว่า 200 เซลล์ การรายงานผลต่อมน้ำเหลืองที่พบ isolated tumor cells จะมีความจำเป็นเฉพาะกรณีที่ไม่มีพบ macrometastases และ/หรือ micrometastases ร่วมด้วยเท่านั้น และจำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่พบ isolated tumor cells จะไม่ถูก นับรวมอยู่ใน N classification ของAJCC

3. ขนาดที่ใหญ่ที่สุดของมะเร็งที่พบในต่อมน้ำเหลือง หน่วยเป็นมิลลิเมตร โดยการวัดขนาดของมะเร็งจะวัดเฉพาะด้านที่ยาวที่สุดของตำแหน่งมะเร็งที่ต่อเนื่องกันเพียงตำแหน่งเดียวเท่านั้น

4. มีลักษณะของมะเร็งที่ทะลุออกนอกเยื่อหุ้มต่อมน้ำเหลืองมายังเนื้อเยื่อเกี่ยวพันข้างเคียงหรือไม่ (Extranodal Extension) ถ้ามีให้ระบุด้วย รวมถึงบอกระยะของมะเร็งที่ยื่นออกมาว่ามีระยะของส่วนที่ยื่นออกมายาวที่สุดขนาดเท่าใด (ไม่เกิน 2 มิลลิเมตร หรือ มากกว่า 2 มิลลิเมตร) การวัดระยะ จะวัดจากเส้นสมมุติของเยื่อหุ้มต่อมน้ำเหลืองมายังขอบนอกของมะเร็งที่ไกลที่สุด ในแนวตั้งฉากต่อเส้นสมมุติของขอบต่อมน้ำเหลือง

หมายเหตุ

- กรณีที่พบการกระจายของเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองแบบทั่วๆ โดยแต่ละตำแหน่งพบเซลล์ไม่กี่ตัว ถ้าหากผลรวมของจำนวนเซลล์มะเร็งทั้งต่อมมากกว่า 200 เซลล์ในหนึ่งพื้นที่หน้าตัด ต่อมน้ำเหลืองต่อมนั้นไม่ควรถูกจัดเป็นชนิดต่อมที่มีแค่ isolated tumor cells แต่ควรถูกจัดอยู่ในกลุ่ม micrometastasis หรือกลุ่มอื่นๆตามความเหมาะสม
- กรณีที่พบเฉพาะก้อนของเซลล์มะเร็งในเนื้อเยื่อบริเวณรักแร้ โดยไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นต่อมน้ำเหลืองหรือไม่ ให้นำก้อนมะเร็งบริเวณนั้นและแบ่งประเภทของขนาดก้อน เสมือนกับเป็นมะเร็งลูกกลมในต่อมน้ำเหลือง

5. การรายงานผลกรณีที่มีการรักษาด้วยยา ก่อนผ่าตัด

5.1. การรายงานผลชิ้นเนื้อ

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา ไม่ว่าจะเป็นยาต้านฮอร์โมน (endocrine therapy) หรือยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ก่อนการผ่าตัดมาก่อน จะต้องมีการตรวจและรายงานผลทางพยาธิวิทยาที่แตกต่างจากชิ้นเนื้อทั่วไป เนื่องจากจะต้องมีการประเมินการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อยาที่ใช้รักษาด้วย (treatment effect in the breast) ลักษณะการตอบสนองของเซลล์มะเร็งระยะลูกกลมต่อยาที่ใช้จะเป็นการพยากรณ์โรคที่สำคัญของคนไข้ ต่อระยะเวลาที่ปลอดจากโรค (disease-free) และระยะเวลาที่มีชีวิตรอด (overall survival)¹⁵⁻¹⁷ มีการพัฒนาระบบวิธีการในการประเมินการตอบสนองต่อยาของเซลล์มะเร็งลูกกลมหลายรูปแบบแตกต่างกันไป¹⁵⁻¹⁶ เช่น ระบบ NSABP B-18, Miller-Payne system, Chevallier method, Sataloff method, Residual cancer burden system, และ AJCC “y” classification เป็นต้น

ขนาดที่ยาวที่สุดของมะเร็งลูกกลมที่เหลืออยู่ จะถูกใช้เป็นขนาดในการประเมิน ypT category โดยที่ไม่นับรวมส่วนที่เป็น Treatment-related fibrosis ของ tumor bed ข้อมูลอื่นๆ ได้แก่ ระยะเวลาของก้อนมะเร็งทั้งหมด จำนวนตำแหน่งของมะเร็งลูกกลมที่พบ หรือรวมถึงจำนวนสไลด์ หรือ บล็อกชิ้นเนื้อที่พบมะเร็งลูกกลม ล้วนมีประโยชน์ในการประเมินปริมาณของมะเร็งลูกกลมที่เหลืออยู่ ถ้าหากพบเพียงแค่มะเร็งระยะไม่ลูกกลมเหลืออยู่เท่านั้น (Only DCIS is present after presurgical therapy) ให้จัดอยู่ในกลุ่ม ypTis

5.2. การรายงานการตอบสนองต่อการรักษา ในต่อมน้ำเหลือง

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา ไม่ว่าจะเป็นยาต้านฮอร์โมน (endocrine therapy) หรือยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ก่อนการผ่าตัดมาก่อน จะต้องมีการตรวจและรายงานผลทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองเพิ่มเติมจากชิ้นเนื้อทั่วไป การตอบสนองต่อยาของเซลล์มะเร็งที่ลูกกลมอยู่ในต่อมน้ำเหลือง เป็นข้อมูลสำคัญต่อการพยากรณ์โรค ตัวอย่างข้อมูลเพิ่มเติมที่ต้องรายงานผล เช่น¹

- a. No definite response to presurgical therapy in metastatic carcinoma
- b. Probable or definite response to presurgical therapy in metastatic carcinoma
- c. No lymph node metastases. Fibrous scarring or histiocytic aggregates, possibly related to prior lymph node metastases with pathologic complete response
- d. No lymph node metastases and no fibrous scarring or histiocytic aggregates in the nodes

ขนาดที่ยาวที่สุดของมะเร็งลูกกลมที่เหลืออยู่ในต่อมน้ำเหลือง จะถูกใช้เป็นขนาดในการประเมิน ypN category โดยที่ไม่นับรวมส่วนที่เป็น Treatment-related fibrosis บริเวณข้างเคียง

6. การรายงานผลเพิ่มเติมอื่นๆ

6.1. การรายงานผลระยะของโรคมะเร็ง

Pathologic Stage Classification

ระบบ Tumor-node-metastasis (TNM) staging เกิดจากความร่วมมือกันของ AJCC และ The International Union Against Cancer (UICC) ซึ่งเป็นระบบที่ให้ผลสอดคล้องกับพยากรณ์โรค ซึ่งเป็นระบบที่ให้ผลสอดคล้องกับพยากรณ์โรค ซึ่งโดยปกติแล้วการประเมิน TNM staging นี้ เป็นหน้าที่ของแพทย์ที่ดูแลคนไข้³ โดยในการประเมิน Pathologic Stage Classification จำเป็นที่จะต้องใช้ข้อมูลที่ได้มาจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของ ชิ้นเนื้อที่ถูกตัดออกมาจากคนไข้ กลุ่มของ T, N และ M staging ที่แบ่งจากข้อมูลทางพยาธิวิทยาจะมีตัวอักษร “p” นำหน้า เช่น pT, pN, และ pM ซึ่งสามารถศึกษารายละเอียดได้จาก The 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC-TNM) Staging Manual

6.2. การรายงานผลข้อมูลเพิ่มเติม

ในบางกรณีข้อมูลในส่วนนี้อาจมีความจำเป็นต่อการดูแลคนไข้ เช่น การยืนยันพบรอยจากการเจาะตรวจก้อนเนื้อก่อนการผ่าตัด หรือ ในกรณีที่มีมะเร็งลูกกลมมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง การรายงาน ขนาด, histologic grade, histologic type, และ ผลการย้อมพิเศษ จากมะเร็งลูกกลมก้อนที่ขนาดขนาดเล็กกว่า แต่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่แตกต่างกัน และ/หรือ มีการแสดงออกของเซลล์จากการย้อมพิเศษที่แตกต่างกัน ควรจะมีการรายงานไว้ในส่วนของความเห็นเพิ่มเติมด้วย

6.3 การรายงานผลการตรวจพิเศษ

ได้แก่การรายงานผลการตรวจ Breast Bio-marker และการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆเช่น Molecular Testing สำหรับยีน HER2 เป็นต้น

6.4 การรายงานผลการตรวจพบตะกอนแคลเซียมในชิ้นเนื้อ

ในกรณีที่การผ่าตัดมีข้อบ่งชี้จากการตรวจพบแคลเซียมจากภาพถ่ายทางรังสีวิทยา จำเป็นต้องมีการรายงาน เกี่ยวกับแคลเซียมในชิ้นเนื้อจากการตรวจทางพยาธิที่สอดคล้องกัน และสามารถอธิบาย แคลเซียมที่พบในภาพถ่ายทางรังสีได้ว่ามีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งหรือไม่ หรือพบในส่วนเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่เนื้องอก ตัวอย่างการรายงานผลเช่น Not identified, Present in DCIS, Present in invasive carcinoma, Present in non-neoplastic tissue, Other (specify) เป็นต้น

6.5 ข้อคิดเห็นเพิ่มเติม

กรณีที่ข้อมูลจากสิ่งส่งตรวจชิ้นเนื้อมีความสำคัญต่อการรายงานผล เช่น เคยมีการตรวจทางเซลล์วินิจฉัย หรือ การเจาะก้อนเนื้อผ่านผิวหนังด้วยเข็มขนาดเล็ก เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาก่อนการผ่าตัด หรือ มีการส่งตรวจต่อมน้ำเหลือง sentinel ในระหว่างการผ่าตัด ควรมีการกล่าวถึงรายละเอียด ของผลการตรวจไว้ในส่วนนี้ด้วย และ รวมถึงเลขอ้างอิงของสิ่งส่งตรวจนั้นๆ

อภิปราย

กล่าวโดยสรุป การรายงานผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อก้อนเต้านม และเนื้อเต้านม มีความสำคัญต่อการวินิจฉัยโรคของผู้ป่วย การประเมินวิธีการรักษา การตรวจติดตาม และรวมถึงการให้ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรคแก่คนไข้ ดังนั้นรายงานทางพยาธิ

วิทยาที่ประกอบไปด้วยข้อมูลที่ครบถ้วนและถูกต้อง เนื้อหาส่วนต่างๆของการรายงานผล ทั้งในชั้นเนื้อ
จึงมีความสำคัญ เพื่อให้คนไข้ได้รับการดูแลรักษา ประเภทก้อนเต้านม และชั้นเนื้อเต้านม ตามตาราง
อย่างเหมาะสม และได้รับประโยชน์สูงสุด สรุป ดังต่อไปนี้

หัวข้อการรายงานผล	ชั้นเนื้อก้อนเต้านม		ชั้นเนื้อเต้านม	
	จำเป็น	ทางเลือก	จำเป็น	ทางเลือก
หัวข้อประเภทของชั้นเนื้อ	✓		✓	
Specimen Laterality	✓		✓	
Tumor Site		✓		✓
ประเภทของการผ่าตัด	✓		✓	
มะเร็งระยะลุกลาม				
ผลการวินิจฉัยของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา	✓		✓	
ขนาดของก้อนเนื้ออกมะเร็งระยะลุกลาม	✓		✓	
ระดับความรุนแรงของลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histologic grade)	✓		✓	
Glandular (Acinar)/Tubular Differentiation score	✓		✓	
Nuclear Pleomorphism score	✓		✓	
Mitotic Rate score	✓		✓	
จำนวนของก้อนมะเร็งระยะลุกลาม		✓		✓
มะเร็งระยะไม่ลุกลาม				
การรายงานขนาด หรือ สัดส่วน		✓		✓
Architectural Patterns	✓		✓	
Nuclear Grade	✓		✓	
Necrosis	✓		✓	
ข้อมูลอื่นๆ				
การรายงานกระจายของมะเร็งในบริเวณอื่นๆของเนื้อเต้านม		✓	✓	
การรายงานระยะห่างระหว่างขอบของก้อนเต้านม และมะเร็ง	✓		✓	
การรายงานต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง	✓		✓	
การรายงานผลชั้นเนื้อ กรณีที่ผ่านการรักษาด้วยยาก่อนการผ่าตัด	✓		✓	
การรายงานการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในต่อมน้ำเหลือง	✓		✓	
การรายงานผลมะเร็งลุกลามในต่อมน้ำเหลืองและหลอดเลือด		✓		✓
การรายงานผลมะเร็งลุกลามในต่อมน้ำเหลืองที่ผิวหนัง		✓		✓
การรายงานผลระยะของโรคมะเร็ง Pathologic Stage Classification		✓		✓
การรายงานผลข้อมูลเพิ่มเติม		✓		✓
การรายงานผลการตรวจพิเศษ		✓		✓
การรายงานผลกรณีตรวจพบตะกอนแคลเซียมในชั้นเนื้อ		✓		✓
ข้อคิดเห็นเพิ่มเติม		✓		✓

เอกสารอ้างอิง

1. Patrick LF, James LC, Shikha B. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast 4.4.0.0. College of American Pathologists (CAP); 2020.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2).
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
4. Ellis IO, Elston CW. Histologic grade. In: O'Malley FP, Pinder SE, eds. Breast Pathology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006:225-233.
5. Royal College of Pathologists. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer. June 2016. <https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>. Accessed September 18, 2018.
6. Andea AA, Wallis T, Newman LA, et al. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94:1383-1390.
7. Morrow M, Harris JR. Local management of invasive breast cancer (chapter 33). In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne KE, eds. Diseases of the Breast. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:522-523.
8. Schwartz GF, Lagios MD, Carter D, et al. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 1997;80:1798-1802.
9. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(5): 287-295.
10. Gonzalez MA, Pinder SE. Invasive carcinoma: other histologic prognostic factors — size, vascular invasion and prognostic index. In: O'Malley FP, Pinder SE, eds. Breast Pathology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006: 235-240.
11. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol*. 2007;18:1632-1640.
12. Mohammed RA, Martin SG, Mahmmod AM, et al. Objective assessment of lymphatic and blood vessel invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up. *J Pathol*. 2011;223:358-365.
13. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 34:36, 4437. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.1188.
14. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
15. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:633-642.

16. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, et al. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13:38-48..
17. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, et al. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007;50:409-417

ระบบการตรวจและรายงานดัชนีบ่งชี้การรักษาของมะเร็งเต้านม Breast biomarker reporting system

กรณย์พงษ์ เอี่ยมเพ็ญแข

บทนำ

มะเร็งเต้านมมีหลายประเภท และมีการดูแลรักษาที่แตกต่างกัน ปัจจุบัน การจำแนกมะเร็งเต้านมใช้วิธีอิมมูโนเคมี และอินไซทู ไฮบริด เป็นหลักในการจำแนก การดูแลโดยทั่วไปจำเป็นต้องมีข้อมูลผลตรวจดัชนีบ่งชี้ ประกอบด้วย ER, PR (PgR), HER2 และ Ki67 สำหรับมะเร็งเต้านมทุกราย อย่างไรก็ตาม การจำแนกมะเร็งเต้านมและการระบุอัตราเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำโดยวิธีการตรวจด้วยเทคนิคโมเลกุลได้รับการยอมรับว่ามีความแม่นยำในการดูแลทางคลินิกมากกว่า แต่ยังไม่สามารถให้บริการได้แพร่หลาย เนื่องจากมีข้อจำกัดในการเข้าถึงการตรวจด้วยวิธีนี้ จึงถูกเลือกใช้ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้เฉพาะสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย

บทความนี้จะได้ให้ความสำคัญของหลักเกณฑ์ในการแปลผลและปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อความถูกต้องของการตรวจ โดยวิธีอิมมูโนเคมี สำหรับดัชนี ER, PR, HER2 และ Ki67 รวมถึงวิธีอินไซทู ไฮบริด สำหรับดัชนี HER2

หลักเกณฑ์ในการแปลผลและรายงานผล ER และ PR ในมะเร็งเต้านม

การตรวจ Estrogen receptor (ER) และ Progesterone receptor (PR) ในมะเร็งเต้านมมีความสำคัญในการบอกถึงแนวทางการรักษาของคนไข้ที่สามารถใช้ยาในกลุ่มต้านฮอว์โมนได้ผล¹ (tamoxifen or aromatase inhibitor) ใช้การตรวจ อิมมูโนเคมี โดยใช้เนื้อเยื่อจาก formalin-fixed paraffin embedded tissue เพื่อดูการติดสีบริเวณนิวเคลียส

โดยหลักการตรวจโปรตีนจำเพาะของปฏิกิริยาแอนติเจนและแอนติบอดีภายในเซลล์ ดังนั้นความถูกต้องของการอ่านและแปลผลจึงมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลมาเกี่ยวข้อง

ปัจจัยที่มีผลต่อการอ่านและแปลผล

1. Specimen Preparation

เนื้อเยื่อมะเร็งควรจะถูกแช่ใน 10% neutral buffered formalin เพื่อให้คงสภาพในช่วงเวลาที่เหมาะสมคือ 6-48 ชั่วโมง โดยมีสัดส่วนน้ำยาต่อชิ้นเนื้อที่เหมาะสมคือไม่น้อยกว่า 10:1² สำหรับเนื้อเต้านมชิ้นใหญ่เช่น เนื้อที่ได้จากการตัดเต้านมทั้งเต้า ควรตัดแบ่งบางส่วนบริเวณก้อน เพื่อให้ให้น้ำยาซึมผ่านก้อนมะเร็งโดยเร็ว การที่ชิ้นเนื้อถูกแช่ใน fixative ที่ใช้เวลาน้อยเกินไป หรือนานเกินไปจะมีผลต่อการตรวจด้วยวิธีอิมมูโนเคมี ทำให้การติดสีน้อยลงได้

2. Cold ischemic time

คือระยะเวลาที่ชิ้นเนื้อออกมาจากคนไข้จนถึงเวลาที่แช่ใน formalin โดยทั่วไประยะเวลาที่เหมาะสมคือภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมง³⁻⁴

3. Fixation time

คือระยะเวลาที่ชิ้นเนื้อแช่อยู่ใน formalin จนกระทั่งนำไปสู่กระบวนการ tissue process โดยทั่วไประยะเวลาที่เหมาะสมคือ ไม่น้อยกว่า 6 ชั่วโมงจนถึง 72 ชั่วโมง⁵⁻⁷

4. Artifact

เกิดได้ทุกขั้นตอนตั้งแต่ในห้องผ่าตัด เช่น การใช้ไฟฟ้าโดนก้อนมะเร็งทำให้เกิดการเสีรูพรองของเซลล์ (cauterized artifact) รวมไปถึงการเตรียม

เนื้อเยื่อ การตัด section การย้อมสี โดยปัญหาของ artifact จะทำให้การติดสีผิดเพี้ยนไป และทำให้การแปลผลยากขึ้น

5. Decalcification

ในบางครั้งเราได้เนื้อเยื่อมะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายมายังกระดูก การตัด section โดยทั่วไปไม่สามารถทำได้ตามปกติจึงต้องแช่กระดูกก่อนเพื่อให้เนื้อเยื่อแข็งของกระดูกอ่อนลงจนสามารถตัด section ได้ การนำชิ้นเนื้อไปแช่ในกรด มีส่วนทำให้ tumor antigen ลดลงและมีผลต่อการติดสีของการตรวจอิมมูโนเคมีได้⁵

6. Tumor heterogeneity

ในบางครั้งในก้อนมะเร็งเต้านมมีความหลากหลายทางเนื้อเยื่อวิทยาในบริเวณที่ต่างกันได้ หรืออาจเจอมะเร็งสองก้อนที่ลักษณะทางเนื้อเยื่อวิทยาไม่เหมือนกัน การตรวจอิมมูโนเคมีควรเลือกบริเวณของเนื้องอกที่มีความแตกต่างกันมาตรวจ หากผลตรวจมีค่าแตกต่างกันชัดเจน ควรแปลผลแยกกัน

7. Internal external control

Internal control คือเนื้อเยื่อเต้านมปกติ โดยทั่วไปเซลล์ของเยื่อหุ้มท่อและต่อมนมจะติดสีของ ER และ PR บางส่วน ในการทดสอบพยาธิแพทย์มักเลือกเนื้อเยื่อมะเร็งที่มี internal control ด้วยจะได้ใช้เป็นตัวกำกับการติดสีเพิ่มความถูกต้องและเชื่อมั่นในการแปลผล

External control คือเนื้อเยื่อที่รู้ผลที่ทางห้องปฏิบัติการจะใส่ร่วมกับเนื้อเยื่อทดสอบบนสไลด์แผ่นเดียวกัน เพื่อกำกับระดับการติดสีที่มีผลบวก

ดังนั้น การติดสีทั้งของ internal control และ external control ที่ถูกต้องตามที่ควรจะเป็น จะช่วยให้การแปลผลการติดสีของเซลล์มะเร็งที่ต้องการทดสอบที่เชื่อมั่นได้

8: Invasive carcinoma and ductal carcinoma in situ (DCIS)

โดยทั่วไปการอ่านผลจะเลือกอ่านและรายงานผลเฉพาะบริเวณที่เป็น invasive carcinoma อาจแยกรายงานบริเวณที่เป็น DCIS ด้วยก็ได้ ส่วนมากผลการตรวจ ER และ PR มักไปในทิศทางเดียวกันระหว่าง invasive carcinoma และ DCIS มีส่วนน้อยที่ผลตรวจไม่ไปด้วยกันซึ่งพยาธิแพทย์บางท่านต้องการสื่อให้แพทย์คลินิกทราบก็จะลงผลแยกกัน

วิธีการแปลผล

โดยทั่วไปการแปลผลอิมมูโนเคมีของ ER และ PR ให้ดูจากการติดสีของเซลล์มะเร็งทั้งหมดในสไลด์ โดยหลีกเลี่ยงบริเวณที่มีลักษณะเซลล์สภาพไม่ดี หรือมี artifact หลักการการแปลผลจะอ้างอิงตาม ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist)⁸ ดังนี้

1. เกณฑ์การแปลผลที่ดูเชิงปริมาณเซลล์ที่ติดสีในนิวเคลียส (% of tumor cells demonstrate nuclear positivity)

1.1. ผลลบ (Negative) คือ ไม่มีเซลล์มะเร็งที่ติดสี หรือมีเซลล์มะเร็งที่ติดสีน้อยกว่า 1% ของเซลล์มะเร็งทั้งหมด

1.2. ผลบวก (Positive) คือ มีเซลล์มะเร็งที่ติดสีตั้งแต่ 1% ขึ้นไป

2. เกณฑ์การแปลผลที่ดูเชิงคุณภาพหรือความเข้มของการติดสีในนิวเคลียส แบ่งเป็น

2.1. ติดสีน้อย (weak intensity)

2.2. ติดสีปานกลาง (moderate intensity)

2.3. ติดสีเข้ม (strong intensity)

การรายงานผล

โดยทั่วไปการแปลผลและการรายงานผลทั้งของ ER และ PR ใช้หลักการเดียวกันโดยเกณฑ์

เชิงปริมาณ รายงานผลเป็น positive หรือ negative พร้อมระบุค่าร้อยละของเซลล์มะเร็งที่ติดสีต่อเซลล์มะเร็งทั้งหมด ส่วนเกณฑ์เชิงคุณภาพจะระบุด้วยก็ได้ ในกรณีที่เนื้อมะเร็งมีการติดสีที่มีความเข้มที่หลากหลาย ให้ลงผลของความเข้มการติดสีของเนื้อมะเร็งส่วนใหญ่

หมายเหตุ

ในการรายงานผล ER เฉพาะกรณีที่เซลล์มะเร็ง invasive carcinoma ที่ให้ผลบวกต่ำ (low positive)⁸ คือ 1-10% ของเซลล์มะเร็งทั้งหมด ควรระบุว่าผลเป็น low positive ซึ่งมะเร็งเต้านมกลุ่มนี้มีข้อมูลที่ค่อนข้างจำกัดในเรื่องการได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน โดยบางการศึกษาระบุว่าคนไข้มะเร็งกลุ่มนี้เมื่อมีการตรวจ gene expression profile อาจมีลักษณะที่เข้าได้กับมะเร็งเต้านมชนิดฮอร์โมนให้ผลลบ

หลักเกณฑ์ในการแปลผลและรายงานผล HER2 ในมะเร็งเต้านม

โดยทั่วไปมะเร็งเต้านมชนิดที่ให้ผลบวกต่อ HER2 พบได้ประมาณ 15-20% ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด ผลบวกที่ทางคลินิกเชื่อถือควรต้องสัมพันธ์กับการที่มีการเพิ่มจำนวนของยีน (HER2 gene amplification) ที่ตรวจด้วยวิธีอินไซทู ไฮบริด หากเป็นมะเร็งชนิดผลบวกต่อ HER2 จะบ่งชี้ว่าคนไข้จะได้รับประโยชน์จากการได้รับยา anti-HER2 therapy⁹

การตรวจ HER2 จะใช้ชิ้นเนื้อจาก block paraffin เพื่อตรวจโปรตีนของ HER2 receptor ที่ cell membrane ด้วยวิธีอิมมูโนเคมี หรือ ตรวจนับจำนวนยีน HER2 ในนิวเคลียสด้วยวิธีอินไซทู ไฮบริด

ปัจจัยที่มีผลต่อการอ่านและแปลผล HER2 มีข้อควรระวังและข้อแนะนำเช่นเดียวกับการตรวจ ER และ PR¹⁰⁻¹¹

1. การตรวจ HER2 ด้วยวิธีอิมมูโนเคมี

เป็นการตรวจ protein expression ของ HER2 receptor ซึ่งอยู่บริเวณ cell membrane ซึ่งการติดสีของ HER2 receptor ด้วยวิธี อิมมูโนเคมี จะคำนึงถึงตำแหน่ง (ต้องติดที่ cell membrane) และปริมาณ (การติดสีครบวงของเซลล์และความเข้มของการติดสี) ร่วมกัน

วิธีการรายงานผล HER2 ด้วยวิธี อิมมูโนเคมี¹²

ผลลบ (Negative) = คะแนน 0 หรือ 1+

ผลกำกวม (Equivocal) = คะแนน 2+

ผลบวก (Positive) = คะแนน 3+

คะแนน 0 = ไม่มีการติดสีของ cell membrane หรือมีการติดสีของ cell membrane แบบจางและไม่ครบวงของเซลล์ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10% ของ invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏในสไลด์

คะแนน 1+ = มีการติดสีของ cell membrane แบบจางมากและไม่ครบวงของเซลล์ มากกว่า 10% ของ invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏในสไลด์

คะแนน 2+ = มีการติดสีของ cell membrane แบบจางถึงปานกลางและครบวงของเซลล์ มากกว่า 10% ของ invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏในสไลด์ หรือ มีการติดสีของ cell membrane แบบเข้มและครบวงของเซลล์ แต่ น้อยกว่า 10% ของ invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏในสไลด์

คะแนน 3+ = มีการติดสีของ cell membrane แบบเข้มและครบวงของเซลล์ มากกว่า 10% ของ invasive carcinoma ทั้งหมดที่ปรากฏในสไลด์

หมายเหตุ

- เนื้อเยื่อเต้านมปกติ (internal control) ไม่ควรมีการติดสีของ HER2 หากพบมีการติดสีผิดปกติ

อาจมาจากการปรับความเข้มข้นของแอนติบอดีที่สูงเกินไป

- ผลบวกปลอม มีโอกาสเกิดได้จาก edge artifact ซึ่งทำให้มีการติดสีที่ขอบบริเวณขอบของเนื้อเยื่อที่นำมาตรวจโดยเฉพาะอย่างยิ่งเนื้อเยื่อด้านมที่ได้จากการใช้เข็มเจาะ จึงจำเป็นต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง

- การติดสีของ HER2 ใน cytoplasm อาจพบได้บางราย มีรายงานว่าอาจเกิดจากการมี HER2 oncoprotein ใน cytoplasm ซึ่งเป็นลักษณะที่ไม่ได้จำเพาะกับการให้ผลบวกของ HER2 ในวิธี อินไซตูไฮบริด¹³ การติดสีใน cytoplasm อาจทำให้สับสนกับการติดสีที่ membrane กรณีนี้จึงมีความจำเป็นที่ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง

- การแปลผล HER2 ทุกครั้งจำเป็นต้องดูลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา และ ผลของดัชนีอื่นๆ เช่น ER, PR และ Ki67 ร่วมด้วย

2. การตรวจ HER2 gene amplification ด้วยวิธีอินไซตู ไฮบริด

การตรวจ HER2 ด้วยวิธีนี้ มีข้อบ่งชี้ ในกรณียืนยันผล HER2 โดยอิมมูโนเคมีให้ผลบวกเพื่อการอนุมัติสิทธิการให้ยามุ่งเป้าในการรักษา และกรณีผลตรวจ HER2 ให้ผลกำกวม ที่จำเป็นต้องมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ผลชัดเจนและการอนุมัติสิทธิการให้ยามุ่งเป้าในการรักษาต่อไปได้ด้วย การตรวจนี้เป็นการดูการเพิ่มจำนวนของยีน HER2 (amplification) บนโครโมโซมที่ 17 เทคนิคที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ FISH (Fluorescence in situ hybridization) และ DISH (Dual in situ hybridization) โดยทั้ง 2 วิธีนี้ใช้หลักการเดียวกันคือ นับจำนวนติดสีของ HER2 gene เทียบกับ จำนวนติดสีของ centromere บน chromosome ที่ 17 (CEP17) โดยมีวิธีการแปลผลและรายงานผลดังนี้

วิธีแปลผล อินไซตู ไฮบริด¹²

ใช้หลักการนับจำนวน invasive tumor cells 20 เซลล์ โดยเทียบสัดส่วนจำนวน HER2 gene (จุดสีแดงโดยเทคนิค FISH หรือจุดสีดำโดยเทคนิค DISH) และจำนวนของcentromere 17 (จุดสีเขียวโดยเทคนิค FISH หรือจุดสีแดงโดยเทคนิค DISH) โดยผลที่ได้จะมีหลักเกณฑ์ในการแบ่งเป็น 5 กลุ่มดังนี้

Group 1 = HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 ;
 ≥ 4.0 HER2 signals/cell

Group 2 = HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 ;
 < 4.0 HER2 signals/cell

Group 3 = HER2/CEP17 ratio < 2.0 ;
 ≥ 6.0 HER2 signals/cell

Group 4 = HER2/CEP17 ratio < 2.0 ;
 ≥ 4.0 and < 6.0 HER2 signals/cell

Group 5 = HER2/CEP17 ratio < 2.0 ; < 4.0 HER2 signals/cell

การแปลผล

Group 1 = ผลบวก (Positive)

Group 2 = ผลบวก (Positive) เมื่อตรวจพบ HER2 ด้วยวิธีอิมมูโนเคมี ได้คะแนน 3+
ผลลบ (Negative) เมื่อตรวจพบ

HER2 ด้วยวิธีอิมมูโนเคมี ได้คะแนน 0, 1+ หรือ 2+

Group 3 = ผลบวก (Positive) เมื่อตรวจพบ HER2 ด้วยวิธีอิมมูโนเคมี ได้คะแนน 2+ หรือ 3+
ผลลบ (Negative) เมื่อตรวจพบ

HER2 ด้วยวิธีอิมมูโนเคมีได้คะแนน 0 หรือ 1+

Group 4 = ผลบวก (Positive) เมื่อตรวจพบ HER2 ด้วยวิธีอิมมูโนเคมี ได้คะแนน 3+
ผลลบ (Negative) เมื่อตรวจพบ

HER2 ด้วยวิธีอิมมูโนเคมี ได้คะแนน 0, 1+ หรือ

2+

Group 5 = ผลลบ (Negative)

หมายเหตุ

- สำหรับการแปลผลใน Group 2-4 จำเป็นต้องแปลผลร่วมกันกับผลอิมมูโนเคมี และการดู อินไซตูไฮบริด ควรมีพยาธิแพทย์ท่านที่ 2 เป็นผู้แปลผลร่วม ถ้าผลอิมมูโนเคมี HER2 เป็น 2+

- ต้องระมัดระวังการแปลผลอินไซตูไฮบริด โดยเลี้ยงบริเวณ DCIS ให้นับเซลล์เฉพาะบริเวณ invasive carcinoma เท่านั้น การเลือกบริเวณที่ศึกษาจึงจำเป็นต้องเทียบกับสไลด์ H&E

- โดยทั่วไปการแปลผลอินไซตูไฮบริด พยาธิแพทย์ควรได้ดู invasive carcinoma ของสไลด์ย้อมอิมมูโนเคมี HER2 เพื่อเทียบเคียงกัน จะได้แปลผลที่มีความเชื่อมั่น

หลักเกณฑ์ในการแปลผลและรายงานผล Ki67 ในมะเร็งเต้านม

ในการดูปัจจัยต่างๆของมะเร็งเต้านมนอกเหนือจาก ER, PR และ HER2 แล้ว Ki67 ยังเป็น marker อีกชนิดหนึ่งซึ่งพบได้ในเซลล์ที่อยู่ในระยะสำหรับการแบ่งตัว โดยทั่วไปการตรวจ Ki67 จะพอช่วยบอกว่า มะเร็งเต้านมนี้มี proliferative index มากหรือน้อย ซึ่งอาจใช้แยกระหว่างมะเร็งเต้านมชนิด luminal -A กับ luminal -B หรือใช้ช่วยประเมินประโยชน์ในการใช้ เคมีบำบัดในการรักษาเป็นต้น

การตรวจ Ki67 ด้วยวิธีอิมมูโนเคมี¹⁴⁻¹⁶ จะใช้เนื้อเยื่อจาก formalin-fixed paraffin-embedded section การแปลผลจะดูการติดสีน้ำตาลที่นิวเคลียสของเซลล์มะเร็งบริเวณ invasive carcinoma โดยจะประเมินค่าเป็นร้อยละของเซลล์มะเร็งที่ติดสีต่อเซลล์มะเร็งทั้งหมด

หมายเหตุ

- การตรวจและแปลผลควรมี invasive tumor cells อย่างน้อย 500-1,000 เซลล์ และแปลผลใน

3 บริเวณด้วย high power objective lens (x40)

- การแปลผลของ Ki67 ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในเรื่องการนับเซลล์ เช่น นับบริเวณ hot spot หรือ นับทั้งหมดทุกเซลล์ รวมไปถึงค่า cut off ที่ระบุว่าเป็น low หรือ high expression

- โดยทั่วไปค่า Ki67 index ในกลุ่มที่มีค่าต่ำมากหรือค่าสูง โดยกลุ่มนี้การแปลผลที่ได้ค่อนข้างถูกต้องแม่นยำ และมะเร็งเต้านมที่มี Ki67 index มากกว่า 25% จะมีความชัดเจนว่ามี overall survival ที่ลดลง อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่มี Ki67 index ระหว่าง 15-25% จะจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความไม่แน่นอนในเรื่องของการพยากรณ์โรค และการตอบสนองต่อการใช้เคมีบำบัด การตรวจเพิ่มเติมโดยเทคนิค multigene assay อาจพิจารณาเป็นรายๆไปสำหรับมะเร็งที่มีค่า Ki67 อยู่ในช่วงดังกล่าว

- เช่นเดียวกับกับ ER, PR และ HER2 ความแม่นยำในการแปลผล Ki67 ยังมีปัจจัยอื่นๆมากระทบ ตั้งแต่ cold ischemic time, fixation time รวมถึงกระบวนการทางห้องปฏิบัติการ

อภิปรายและสรุป

เนื่องจากมีปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการตรวจและการรายงานผลดัชนี ดังที่กล่าวมา โดยทั่วไปพยาธิแพทย์จะเป็นผู้ประเมินว่าเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านมที่นำมาทดสอบเหมาะสมที่จะแปลผลและออกรายงานผลได้อย่างถูกต้องหรือไม่ และผลที่ได้จากการตรวจมีความสอดคล้องกับลักษณะจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งนั้นๆหรือไม่ กรณีมีข้อสงสัยในความถูกต้องหรือความไม่สอดคล้องพยาธิแพทย์จะพยายามหาสาเหตุและแก้ปัญหาก่อนการออกผล เช่น

- มีการส่งตรวจซ้ำทางอิมมูโนเคมี เนื่องจาก การติดสีไม่ตรงของ internal และหรือ external controls

- มีการเลือก paraffin block อื่นที่เหมาะสม

กว่ามาตรวจแทน เช่นเลือกเนื้อเยื่อมะเร็งที่ได้จากการเจาะตัดด้วยเข็มก่อนหน้ามาตรวจ เพราะเนื้อเยื่อมะเร็งของชิ้นเนื้อใหญ่ได้รับการ fixation ไม่ได้

- มีการส่งปรึกษาหารือระหว่างกันของพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในกรณีที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิดจำเพาะที่พบได้น้อย

กล่าวโดยสรุป การตรวจและการรายงานผลของดัชนีรวมไปถึงการตรวจด้วยวิธีเทคนิคโมเลกุล จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องดูแลสิ่งส่งตรวจให้เหมาะสมตั้งแต่เริ่มต้นที่ห้องผ่าตัด การใช้ fixation ที่ถูกต้อง กระบวนการนำส่งจนมาถึงห้องปฏิบัติการ คุณภาพห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน การย้อมอมิโมโนเคมีของห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยาที่ถูกต้องทุกขั้นตอน ตลอดจนการแปลผล ตรวจสอบ ทบทวนโดยพยาธิแพทย์ ดังนั้นการรายงานผลที่ถูกต้องแม่นยำของดัชนี จึงจำเป็นที่จะต้องได้รับความร่วมมือจากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้คนไข้มะเร็งเต้านมได้รับการรักษาที่ถูกต้องที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3846-3852.
2. Yaziji H, Taylor CR, Goldstein NS, et al. Consensus recommendations on estrogen receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2008;16(6):513-520.
3. Yildiz-Aktas IZ, Dabbs DJ, Bhargava R. The effect of cold ischemic time on the

immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2012;25(8): 1098-1105.

4. Neumeister VM, Anagnostou V, Siddiqui S, et al. Quantitative assessment of effect of preanalytic cold ischemic time on protein expression in breast cancer tissues. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(23):1815-1824.
5. Arber JM, Arber DA, Jenkins KA, et al. Effect of decalcification and fixation in paraffin-section immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem.* 1996;4:241-248.
6. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1474-1481.
7. Leung Chu Tong, Nahid Nelson, Jim Tsourigiannis, et al. The Effect of Prolonged Fixation on the Immunohistochemical Evaluation of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Expression in Invasive Breast Cancer: A Prospective Study. *Am J Surg Pathol* 2011;35:545-552
8. Kimberly H. Allison, M. Elizabeth H. Hammond, Antonio C. Wolff, et al. American Society of Clinical Oncology 2020 Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38:1346-1366.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology, Version 3.2017. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Accessed December 18, 2017.
10. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, et al. Estrogen and HER-2 receptor discordance between

- primary breast cancer and metastasis. *Oncologist*. 2010;15(11):1164-1168.
11. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *Arch Pathol Lab Med* doi: 10.5858/arpa.2019-0904-SA.
 12. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. HER2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(11):1364-1382.
 13. Horiguchi SI, Hishima T, Hayashi Y, et al. HER-2/neu cytoplasmic staining is correlated with neuroendocrine differentiation in breast carcinoma. *J Med Dent Sci*. 2010;57(2): 155–163.
 14. Frederique Penault-Llorca and Nina Rados-
evic-Robin. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2017;49(2),166–171.
 15. 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.
 16. Mei-Yin C Polley, Samuel C Y Leung, Dongxia Gao, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Modern Pathology*. 2015;28:778–786.

แนวทางการรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม Role of Radiotherapy in Breast Cancer

กิตต์วดี ศักดิ์ศรีชัย

บทบาทการใช้รังสีรักษาแบ่งออกเป็น

Chapter 1 บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยเนื้องอกเต้านม Ductal carcinoma in situ (DCIS)

Chapter 2 บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น Early breast cancer

Chapter 3 บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่มีการลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลือง Locally advanced breast cancer

Chapter 4 บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ และยังไม่มีการแพร่กระจาย Locoregional recurrence (M0)

Chapter 5 บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจาย Metastatic disease

Chapter 6 เทคนิคการฉายรังสี RT techniques

Chapter 7 ผลข้างเคียงของการฉายรังสี RT side effects

Chapter 1 บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วย DCIS

หากผ่าตัดแบบตัดทั้งเต้า (total mastectomy) ไม่ต้องตามด้วยการฉายรังสี แต่หากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้า ควรได้รับการฉายรังสีที่บริเวณเต้านมตามหลัง เนื่องจากได้ประโยชน์ในเรื่องการลดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ประมาณ 38-67% แต่ไม่มีประโยชน์ของการลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านม¹⁻⁵ โดยทั่วไปปริมาณฉายรังสีคือ 45-50.4 Gy ใน 25-28 ครั้ง

การฉายรังสีด้วยวิธี hypofractionated irradiation

ปริมาณรังสีคือ 40-42.5 Gy ใน 15-16 ครั้ง สัปดาห์ละ 5 วัน หลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้า สามารถทำได้ตามคำแนะนำของ ASTRO guideline โดย

แนะนำให้มีความ dose inhomogeneity ไม่เกิน 5%⁶

การฉายรังสีเฉพาะบริเวณ tumor bed (partial breast irradiation)

มีรายงานการศึกษาสามารถทำได้ในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิที่ดี โดยต้องมีทุกข้อดังต่อไปนี้ ได้แก่ มีลักษณะพยาธิ low/intermediate nuclear grade, screening-detected, size ≤ 2.5 cm และมี resected margin $\geq 2-3$ mm⁶⁻¹⁰

การละเว้นการฉายรังสี (Omit irradiation)

การศึกษา RTOG 9804 ทำในผู้ป่วยที่เจอก้อนจากการตรวจแมมโมแกรม เป็น low, intermediate grade ขนาดก้อนไม่เกิน 2.5 เซนติเมตร มี surgical margin ตั้งแต่ 3 มิลลิเมตรขึ้นไป จากการศึกษาได้ถึงแม้จะเป็น good risk DCIS แต่ก็ยังได้ประโยชน์จากการฉายรังสี การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยไปอีก 12 ปี พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่ 10 ปี คือ 2.8% ในกลุ่มที่ได้รับ การฉายรังสี เทียบกับ 11.4% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสี แต่ disease free และ overall survival ไม่มีความแตกต่างกัน¹¹

การ boost to tumor bed

จากการศึกษาพบว่าช่วยลด Ipsilateral breast tumor recurrence rates เล็กน้อยแต่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมี pool analysis ของผู้ป่วย DCIS ที่ได้รับการฉายรังสี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ tumor bed boost มี ipsilateral breast tumor recurrence free rates ที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ (91.6% vs 88%, p=0.0389)¹² อย่างไรก็ตาม ASTRO guideline แนะนำให้ tumor bed boost โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่อายุน้อย ≤ 50 ปี, high grade, margin < 2 mm หรือ positive margin

โดยปริมาณรังสีคือ 10Gy/4-5Fx หรือ 12.5Gy/5Fx, 16Gy/8Fx ในกลุ่ม high risk⁶

ข้อสรุปข้อบ่งชี้การฉายรังสีใน DCIS

Total mastectomy

-> no postoperative irradiation

Breast-conserving surgery

- > whole breast irradiation (conventional/hypofractionated fraction) +/- tumor bed boost
- > partial breast irradiation
- > omit irradiation

Chapter 2 บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น Early breast cancer

2.1 After breast-conserving surgery

ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและไม่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองนั้น การฉายรังสีทั้งเต้านม ให้ประโยชน์ช่วยลด 10-year risk ของการกลับมาเป็นซ้ำจาก 35% เป็น 19% ซึ่งประโยชน์นี้ยังส่งผลไปสู่การลด 15-year risk of breast cancer death จาก 25% เป็น 21% โดยปริมาณรังสีแบบ Conventional ที่ใช้คือ 45-50.4 Gy ใน 25-28 ครั้ง¹³

การฉายรังสีแบบ hypo fractionated irradiation

สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบสงวนเต้านมที่ไม่พบการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง โดยมีการศึกษาสนับสนุนว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการกลับเป็นซ้ำ และการมีชีวิตอยู่รอดเมื่อเทียบกับการฉายแบบ Conventional ปริมาณรังสีที่ใช้คือ 40-42.5Gy/15-16Fx โดยฉายรังสีครบใน 3-4 สัปดาห์¹⁴⁻¹⁶

และในปี 2018 The American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) ก็ได้ออก Guidelines สำหรับการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม

สำหรับวิธี Hypofractionation ได้แก่ ผู้ป่วยไม่จำกัดอายุ เป็นระยะไหนก็ได้ที่มุ่งฉายเฉพาะบริเวณเต้านม หลังการรักษาผ่าตัดแบบสงวนเต้านม สามารถใช้ได้ โดยไม่ขึ้นกับขนาดของเต้านม ไม่ขึ้นกับข้างของเต้านม สามารถใช้ได้กับ DCIS ไม่ขึ้นกับชนิดของ systemic treatment และการวางแผนการรักษาทางรังสีควรมี dose inhomogeneity ไม่เกิน 5% โดยยังไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในผู้ป่วยที่มีการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง หรือผู้ป่วยที่มี rare histology และระมัดระวังในการใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเสริมเต้านม (Breast Augmentation) หรือผู้ป่วยที่มีโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (collagen vascular disease) เนื่องจากยังไม่ค่อยมีข้อมูลการใช้ hypofractionated irradiation ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁶

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา FAST-Forward ซึ่งเทียบการฉายรังสี 40Gy/15Fx กับการฉายรังสี 26-27Gy/5Fx และฉายรังสีจบใน 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ของการศึกษานี้เป็น T1-2, N0, grade 1-2, ER + และ ไม่มี LVI พบว่าเมื่อติดตามการรักษาไป 71 เดือนพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ LRR, DFS และ OS ของทั้งสามกลุ่ม อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงและความสวยงามแยกว่าในกลุ่ม 27Gy/5Fx¹⁷

การฉายรังสีเฉพาะบริเวณ tumor bed (partial breast irradiation)

ปัจจุบันสามารถใช้เทคนิคนี้ในผู้ป่วยเฉพาะบางกลุ่มที่โอกาสการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่น้อย ซึ่งจัดอยู่ใน suitable criteria หรือ low-risk/good candidate ของแต่ละ guideline ดังแสดงไว้ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดง guideline ของ Partial breast irradiation⁶⁻¹⁰

Criteria source	Age	Subtype	T	Unifocal	LVI	EIC	Margin	LN	Neoadj Tx	DCIS
GEC/ESTRO 2010	≥50	IDC	≤3cm	Univocal Unicentric	No	No	≥2mm	-	No	NA
ASTRO 2017	≥50	IDC/ Fav patho	≤2cm	Unifocal	No	No	≥2mm	-	No	Screen detected Gr1-2 T≤2.5cm Mar
ABS 2018	≥45	All inva- sive	≤3cm	Unifocal	No	NA	No ink on tumor	-	NA	Margin ≥2mm
AsBrS 2018	≥45	All inva- sive	≤3cm	Multifocal is accepted if T≤3cm	Focal is accepted	NA	No ink on tumor	-	NA	Margin ≥2mm
DEGRO 2020	≥50	All inva- sive	≤3cm	Univocal Unicentric	No	No	≥2mm ILC ≥5mm	pN0/pNmi	No	Gr1-2 Margin ≥5mm

วิธีการนี้ สามารถทำได้หลายเทคนิคได้แก่ Brachytherapy (interstitial/balloon catheter), external beam หรือ intraoperative radiotherapy โดยในขณะนี้แนะนำให้ใช้วิธี brachytherapy ปริมาณรังสี 34Gy/10Fx ให้ฉายรังสีสองครั้งต่อวัน หรือ external beam radiotherapy ปริมาณรังสี 30Gy/5x ฉายวันเว้นวัน, 38.5Gy/10Fx ฉายสองครั้งต่อวัน 5 วันต่อสัปดาห์ หรือ 40Gy/15Fx ฉายทุกวัน 5 วันต่อสัปดาห์¹⁸⁻²²

การฉายเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ tumor bed (tumor bed boost)

แนะนำให้ให้มี tumor bed boost เนื่องจากสามารถเพิ่ม local control ได้ถึงแม้จะไม่มีผลในเรื่องของ overall survival โดยผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี พบว่าได้ประโยชน์มากกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า อย่างไรก็ตาม tumor bed boost จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด skin fibrosis และความสวยงามที่เปลี่ยนแปลง ปริมาณรังสีที่ให้คือ 10-16Gy ใน 5-8 ครั้ง หรือ 10-12.5Gy ใน 4-5 ครั้งสำหรับ hypofractionated radiation²³⁻²⁶ ในคำแนะนำจาก ASTRO ปี 2018 แนะนำให้ boost ในผู้ป่วยที่อายุ ≤ 50 ปี หรือผู้ป่วยที่อายุ > 50 ปี ร่วมกับ high grade tumor ด้วยปริมาณรังสี 10Gy/5Fx or 16Gy/8Fx หรือ 10Gy/4Fx แต่ในผู้ป่วยที่มี strong risk factors for local recurrence เช่น positive margin หรือมีหลาย risk factors ร่วมกัน แนะนำให้ใช้ปริมาณรังสี 16Gy/8Fx หรือ 12.5Gy/5Fx⁶

ผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้สามารถงดเว้น tumor bed boost ได้ คือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ขึ้นไป โดยมี hormone receptor positive และเป็น low/intermediate grade ร่วมกับมี negative resected margin (≥ 2 mm)

การฉายรังสีในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง หลังการผ่าตัด Breast conserving surgery

แนะนำให้มีการฉายรังสีบริเวณเต้านมและต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงร่วมด้วย พบว่าสามารถลด risk of locoregional and distant recurrence และเพิ่ม disease free survival^{27,28}

การงดเว้นการฉายรังสีในผู้ป่วยสูงอายุ

สามารถทำได้ในผู้ป่วยที่อายุ ≥ 65 ปี, Stage I, hormone receptor positive และได้รับ tamoxifen หรือ aromatase inhibitors เนื่องจากไม่มีความแตกต่างในเรื่องของ disease free survival และ overall survival อย่างไรก็ตามผลของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสี ดังนั้นต้องมีการปรึกษาหารือร่วมระหว่างแพทย์และผู้ป่วย^{29,30}

2.2 การฉายรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด modified radical mastectomy (MRM)

การศึกษา meta analysis ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง การศึกษานี้พบว่า Postmastectomy radiotherapy (PMRT) ลดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ได้ 73% ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยที่ได้ PMRT จะลดความเสี่ยงของการกลับมาเป็นซ้ำที่ 5 ปี จาก 22.8% เป็น 5.8% ได้ประโยชน์ของการเพิ่มการมีชีวิตอยู่รอดจากมะเร็งเต้านมที่ 15 ปี 5.4% และเพิ่มการมีชีวิตอยู่รอด 4.4% โดยประโยชน์จะเด่นชัดในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไป ดังนั้นข้อบ่งชี้ปัจจุบันของการฉายรังสีตามหลัง MRM คือ มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง 1-3 ต่อมนั้น (N1) มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ที่น้อยกว่า อาจจะต้องมีการพิจารณาร่วมของ risk factors อื่นๆ ที่มีผลต่อ locoregional failure หลัง mastectomy

เช่น tumor subtype, histologic grade หรือ lymphovascular invasion³¹

ในผู้ป่วยที่ไม่มีมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง แต่มี risk ของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่บริเวณทรวงอกหลังผ่าตัด เช่น tumor size > 5 cm , closed margin (<1mm) หรือ positive resected margin พิจารณาฉายรังสีบริเวณทรวงอก³²

ผู้ป่วยที่เป็น T3N0 การพิจารณาการฉาย regional LNs ร่วมกันนั้น อาจต้องพิจารณา risk factors อื่นๆ เช่น tumor size, tumor grade, lymphovascular invasion หรือเป็น aggressive subtype ส่วนผู้ป่วย T4N0 มักพิจารณาฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย โดยเฉพาะผู้ป่วย T4d หรือ inflammatory breast cancer

การฉายรังสีแบบ hypofractionated irradiation

ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด MRM

มีหลายการศึกษาที่พบว่าสามารถใช้เทคนิคนี้ได้ทั้งในผู้ป่วยที่ฉายเฉพาะบริเวณทรวงอก และผู้ป่วยที่ฉายบริเวณทรวงอกร่วมกับบริเวณต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง โดยมีการศึกษาเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 1640 คนที่ได้รับการผ่าตัด MRM พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 72 เดือน พบว่ามี 5-year locoregional recurrence free survival , disease free survival และ overall survival ไม่แตกต่างจากเทคนิค Conventional และผลข้างเคียงเป็นที่ยอมรับได้ โดยผลข้างเคียงด้านหัวใจและแขนขามไม่แตกต่างกัน³³ มีการศึกษาที่เป็น randomized study ศึกษาในผู้ป่วย 820 คน ซึ่งแบ่งผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูงได้แก่ T3,T4 และมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ออกเป็นสองกลุ่ม ฉายรังสีแบบ hypofractionated และ conventional พบว่าการฉายรังสีทั้งสองแบบไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องของผลข้างเคียงระยะสั้นและระยะยาว และ 5 year locoregional

recurrence rate³⁴

Sequence ของการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด

แนะนำให้ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี อย่างไรก็ตามหากมีข้อบ่งชี้ที่ผู้ป่วยอาจมี risk of locoregional recurrence มาก เช่น positive margin สามารถเริ่มการฉายรังสีได้ก่อน การฉายรังสีสามารถให้พร้อมกับยาพุ่งเป้า (trastuzumab) และ hormonal treatment ได้³⁵⁻³⁶

Chapter 3 : ทบทวนของรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่มีการลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลือง Locally advanced breast cancer

ในผู้ป่วยที่ได้รับ systemic treatment ก่อนการผ่าตัด การตัดสินใจฉายรังสีขึ้นอยู่กับระยะของโรคก่อนการให้ยา ร่วมกับผลพยาธิหลังการผ่าตัด โดยผู้ป่วยที่มีระยะของโรคก่อนให้ยา เช่น T3,T4 มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่แรก ควรได้รับการฉายรังสีตามหลังถึงแม้ผลพยาธิในภายหลังจะมีการตอบสนองดีของยา (complete pathologic response/ partial pathologic response) นอกจากนั้นในผู้ป่วยที่ผลพยาธิสภาพหลังการผ่าตัด ยังคงมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง (ypN+) ก็ควรได้รับการฉายรังสีตามหลังเช่นเดียวกัน^{37,38} โดยบริเวณการฉายรังสีได้แก่บริเวณทรวงอกร่วมกับบริเวณต่อมน้ำเหลือง

ในผู้ป่วยกลุ่ม cT2N1M0 และเมื่อได้รับ neoadjuvant systemic treatment แล้วผลพยาธิเป็น ypCR หรือ ypT1-2N0M0 ยังมีความไม่ชัดเจนถึงผลประโยชน์ที่ได้จากการฉายรังสีตามหลัง ควรมีปัจจัยอื่นๆมาร่วมการตัดสินใจด้วย

Inflammatory breast cancer

แนะนำให้มีการฉายรังสีหลังการได้รับยาเคมีบำบัด และการผ่าตัด โดยฉายรังสีบริเวณ chest wall ร่วมกับ regional lymph nodes ปริมาณรังสี 50-66Gy/25-33Fractions³⁹

Chapter 4 : บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ และยังไม่มีการแพร่กระจาย Locoregional recurrence (MO)⁴⁰

การรักษาขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาอะไรมาก่อน

4.1 Local recurrence

หากผู้ป่วยได้ BCS และฉายรังสีมาก่อน ผู้ป่วยควรได้รับการผ่าตัด mastectomy และไม่ต้องตามด้วยการฉายรังสี หากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเฉพาะก่อน อาจตามด้วยการฉายรังสีเฉพาะ tumor bed (partial breast irradiation)

หากผู้ป่วยได้ MRM และฉายรังสีมาก่อน แนะนำให้รักษาด้วยการผ่าตัด

และหากผู้ป่วย ได้ MRM และยังไม่เคยฉายรังสีมาก่อน หลังการผ่าตัดให้ตามด้วยการฉายรังสีที่บริเวณ chest wall และ regional LNs

4.2 Regional recurrence

ซึ่งคือกรณีที่มีการเกิดซ้ำที่ regional lymph nodes และไม่มี distant metastases

กรณีมี axillary recurrence ให้มีการผ่าตัดและตามด้วยการฉายรังสีหากยังไม่เคยได้รับมาก่อน แต่หากมี supraclavicular / internal mammary node recurrence แนะนำการฉายรังสี

Chapter 5: บทบาทของรังสีรักษาในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจาย Metastatic disease

การฉายรังสีที่ primary site

จากการศึกษาจากตุรกี และอินเดีย ซึ่งทำในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจาย และเปรียบเทียบระหว่างการให้ systemic treatment อย่างเดียว หรือ การให้ systemic treatment ร่วมกับ local treatment ซึ่งได้แก่ การผ่าตัดที่เต้านมและเลาะต่อมน้ำเหลือง ร่วมกับการฉายรังสีกรณีที่ เป็น BCS หรือมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองพบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด

และฉายรังสีร่วมด้วยนั้น มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้มากกว่า ส่วนประโยชน์ของการช่วยลดอัตราการเสียชีวิตอาจจะได้เฉพาะผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายเล็กน้อย, ไปที่กระดูกเพียงอย่างเดียว, ตอบสนองดีกับการรักษาด้วย systemic disease หรือเป็นกลุ่มที่ไม่มีอาการจากการแพร่กระจาย ดังนั้นจึงเหมาะจะทำในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น^{41,42}

การฉายรังสีบริเวณ metastatic site

การให้ local ablative radiotherapy ตรงบริเวณที่มีการแพร่กระจายอาจช่วยเพิ่ม disease control ได้นอกจากนี้การฉายรังสีสามารถทำการประคับประคองและลดอาการกรณี่ที่เกิดจากการแพร่กระจายได้

Chapter 6 เทคนิคการฉายรังสี

Simulation การวางแผนการฉายรังสี

Position :

1. Supine , Breast board , ยกแขนข้างที่จะทำการฉายรังสีหรือแขนทั้งสองข้างขึ้นเหนือศีรษะ อาจให้ผู้ป่วยหันหน้าไปด้านตรงข้ามในกรณีที่มีการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้า นิยมใช้ Vac-Lok device ในผู้ป่วยที่ฉายรังสีแบบ IMRT/ VMAT
 2. Prone กรณีเป็นผู้ป่วยที่จะฉายบริเวณเต้านมและมีเต้านมเป็นลักษณะ pendulous
 3. Deep inspiration breath-hold กรณีเป็นเต้านมข้างซ้าย และได้ประโยชน์จากการลดลำรังสีไปที่หัวใจ
 4. ใช้ลวด เพื่อวางขอบเขตของเต้านม หรือ ทรวงอก และที่ surgical scar Deep inspiration breath-hold กรณีเป็นเต้านมข้างซ้าย และได้ประโยชน์จากการลดลำรังสีไปที่หัวใจ โดยที่ผู้ป่วยสามารถกลั้นหายใจ และทำตามสั่งได้ดี
- ใช้ลวด เพื่อวางขอบเขตของเต้านม หรือ

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณและเทคนิคการฉายรังสีตามบริเวณของการแพร่กระจาย^{43,44}

Site	การฉายรังสี
Bone	<ul style="list-style-type: none"> • 8-30Gy/1-10 fractions ขึ้นกับสภาพร่างกายของผู้ป่วย และการพยากรณ์ของโรค ซึ่งในแต่ละแบบประสิทธิภาพการควบคุมความเจ็บปวดไม่แตกต่างกัน แต่ในกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า จะควบคุมโรคในระยะยาวมากกว่า และการกลับมาฉายรังสีซ้ำน้อยกว่า • ฉายรังสีได้ทั้งหลังการผ่าตัด และฉายรังสีเพียงอย่างเดียว • Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) สามารถทำได้ในกรณีที่เคยฉายรังสีซ้ำ หรือในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยฉายรังสีมาก่อน โดยจะต้องเป็นผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่ดี (KPS \geq 40-50 , >3 month life expectancy, ไม่ใช่กลุ่ม radiosensitive tumor เช่น multiple myeloma และมีการแพร่กระจาย ไม่เกิน 2 ข้อติดกัน หรือ 3 ข้อที่ไม่ติดกัน • ปริมาณรังสีที่นิยมใช้คือ 16-24Gy/1Fx ,24Gy/2Fx , 24-27Gy/3Fx หรือ 30-35Gy/5Fx • กรณีที่มี spinal cord compression ต้องให้ corticosteroid ตั้งแต่แรก
Brain	Whole brain radiation (30Gy/10Fx) หรือ SRS/SRT ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจาย 1-3 lesions (ปริมาณรังสี 18-30Gy/1-5Fx) โดยสามารถทำได้หลังจากการผ่าตัด หรือไม่ได้ผ่าตัด
SVC obstruction	ปริมาณรังสี 30Gy/10Fx
Liver	เทคนิค SBRT 42-45Gy/3Fx
Lung	เทคนิค SBRT 45-50Gy/3-5 Fx แล้วแต่ตำแหน่งของก้อน

ทรวงอก และที่ surgical scar

Target : entire breast/chest wall และ regional lymph nodes ได้แก่ Supraclavicular node, Internal mammary node, Axilla level III/ Infraclavicular node และหรือ Axilla level I,II

ขอบเขตการฉายรังสี มีดังตารางที่ 3

นอกจากนี้ มีหลาย contouring guidelines ซึ่งเหมาะกับการใช้ในการวางแผนการฉายรังสีกรณีที่ต้องการวางแผนแบบ IMRT/VMAT แนะนำให้ใช้ตามระยะของตัวโรครังสีตารางที่^{6-8 45-47} ซึ่ง RTOG guideline นั้นมีข้อโต้แย้งค่อนข้างมาก ในเรื่องของ supraclavicular volume ที่ไม่ครอบคลุม จึงแนะนำ

ให้เพิ่มขอบด้าน posterolateral มากขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น locally advanced disease หรือมี risk of regional recurrence มาก และในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมายัง supraclavicular node อาจต้องขยายขอบด้าน posterior จนถึง trapezius muscle

ตารางที่ 3 แสดงขอบเขตการฉายรังสี

Whole breast/chest wall (medial and lateral photon tangents)	
Borders	
Superior	Head of Clavicle
Inferior	1-2 cm ใต้ต่อ inframammary fold
Anterior	Flash ของเต้านมข้างที่ฉาย
Posterior	≤2 cm ของปอดข้างเดียวกับเต้านมที่ฉาย
Medial	Mid-sternum line หลีกเลียงการฉายโดนเต้านมฝั่งตรงข้าม กรณีฉายรังสีบริเวณ IMN และเทคนิค wide tangents ขอบด้านนี้ให้ขยายออกไปด้านตรงข้ามอีก 3-5 cm เพื่อคลุม IMN ช่วง first three intercostal spaces
Lateral	Mid-Axilla line ให้ครอบคลุมเต้านมทั้งเต้า
Supraclavicular/infraclavicular, Axilla level I-III (Anteroposterior oblique โดยทั่วไปจะเอียง Gantry ไปด้านตรงข้ามทำมุม 10-15 องศา เพื่อลดรังสีไปที่ spinal cord และ match กับ tangential fields ด้วยวิธี half beam block หรือปรับหมุนเตียงให้ขอบบนของ tangential fields อยู่ระดับเดียวกับขอบล่างของ supraclavicular field)	
Borders	
Superior	Caudal of cricoid cartilage
Inferior	Matched กับ superior border ของ breast/chest wall
Medial	Pedicles of vertebrae โดยทำมุมให้ออกจาก spinal cord
Lateral	Coracoid process/medial humeral head แต่ถ้าต้องการคลุมบริเวณ whole axilla ให้เพิ่มคลุมขอบด้าน lateral ของกล้ามเนื้อ Pectoralis และ humeral head แต่ block humeral head
Posterior axillary boost	
Borders	
Superior	Parallel Clavicle border
Inferior	Same level as supraclavicular field
Medial	Allow 1.5-2 cm into ipsilateral lung , medial to chest wall
Lateral	คลุมขอบ axillary fold และ Block humeral head
Internal mammary lymph nodes (โดยใช้เทคนิค mixed photon/electron หรือ wide tangents)	
Borders	
Superior	Superior border ของ whole breast/chest wall
Inferior	Cranial aspect of 4th rib if clinical IMN- or 6th rib if clinical IMN+
Medial	4-5 mm fat space medial of IM vessels
Lateral	4-5 mm fat space lateral of IM vessels
Posterior	5 mm fat space, not beyond pleura

ตารางที่ 4 แสดงถึงการแนะนำเลือกใช้ contouring guideline กับระยะของโรค⁴⁸

Risk	Stage	Suggested guideline
Low	cT1-2N0,N1	ESTRO
High	cT3-4N1-2 pN2-3 Triple negative, young age, poor response to neoadjuvant CT	RTOG/RADCOMP
Very High	cN3 Gross SCV or IMN mets	RTOG/RADCOMP

ตารางที่ 5 แสดง ESTRO contouring guideline⁴⁵

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracicwall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein) The caudal border of the minor pectoral muscle If appropriate: top of surgical ALND	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein) 5 mm caudal to the subclavian vein If appropriate: top of surgical ALND	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the caudal edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the caudal edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4-5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy			Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
* Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins - level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part down to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary artery	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually anterior to the mid-axillary line

Legend: ALND = axillary lymph node dissection.

แนวทางการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ตารางแสดงที่ 6 แสดง RTOG guideline (SCM : sternocleidomastoid m)⁴⁶

	Supraclavicular LN	AX I	AX II	AX III	IMN	Breast	Breast/CW	CW
cranial	caudal cricoid cartilage	Ax vss cross lat edge pec minor	Ax vss cross medial edge pec minor	Pec minor insert on cricoid	superior aspect of medial 1st rib	Clinical ref	Clinical ref	Caudal clavicle head
caudal	caudal clavicle head	pec maj insert onto ribs	Ax vss cross lat edge pec minor	Ax vss cross medial edge pec minor	cranial aspect of 4th rib	Loss of CT breast	Loss of CT breast	Loss of CT contralat breast
anterior	sternocleidomastoid m.	planed by anterior of pec maj and lat dorsi	anterior pec minor	posterior pec major		Skin	Skin	Skin
posterior	anterior scalene m.	anterior subscapularis m	ribs and intercostal m	ribs and intercostal m		excludes pect m., chest wall m, ribs	includes pect m., chest wall m.,ribs	rib-pleural interface, includes pec
lateral	cranial : lat edge SCM caudal : junction first rib/clavicle	medial lat dorsi	lat pec minor	medial pec minor		mid axillary line excludes lat. dorsi m.	mid axillary line excludes lat. dorsi m.	mid axillary line excludes lat. dorsi m.
medial	exclude thyroid and trachea	lat pec minor	medial pec minor	thoracic inlet		sternal-rib junction	sternal-rib junction	sternal-rib junction

ตารางที่ 7 แสดง RADCOMP guideline (posterior neck LN : optional volume)⁴⁷

Borders	SupraclavicularLN	AX I	AX II	AX III	IMN	Posterior neck Vol	CW
Cranial	Below cricoid	Include Ax Vss at lat edge of Pect minor, below humeral head	Below Pect minor insertion on coracoid	Below Pect minor insertion on coracoid	Inferior supraclavicular Vol or caudal to head of clavicle	Below cricoid	Inferior to head of clavicle
Caudal	Connect to IMN (incl subclavian v)	At where Pect major inserts ribs (around 4th-5th rib)	Obliteration of fat space betw Pect maj and minor	Obliteration of fat space betw Pect maj and chest wall	Cranial border of 4th rib	Obliteration of fat space	1-2 cm below breast tissue
Posterior	Scalenus, levator scapulae, posterior edge of SCM	Anterior border of subscapularis and latiss dorsi	Chest wall	Chest wall	Posterior to pleura	Trapezius	not including ribs
Anterior	Doral surface of SCM, clavicle	Posterior Pect maj	Posterior Pect maj	Posterior Pect maj	Posterior CW	Supraclavicular volume	Skin
Medial	Medial of carotid A	Lateral border of Pect minor/AX III	Medial border of Pect minor/ level III	Obliteration of fat space and supraclavicular volume	Sternum	Longus coli	Sternum
Lateral	Lateral edge of SCM, connect to AX III	Latiss dorsi	AX I/Lateral border of Pect minor	AX II/medial border of Pect minor	Include any visible fat	Iplatysma, AXII/III or scapula	Mid-axillary line

ตารางที่ 8 แสดง dose constraints^{50,51}

Organs	Conventional dose	Hypofractionated dose	Partial breast irradiation (External beam)
Ipsilateral lung	V20 ≤20% , V20 ≤35% (กรณีฉายบริเวณต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย) V10 ≤40% V5 ≤ 55%	V16 ≤20% V8 ≤40% V4 ≤55%	<15% of lung can receive 30% of prescribed dose
Contralateral lungs	V5≤15%	V4≤15%	<15% of lung can receive 5% of prescribed dose
Heart Left side	Mean ≤4-5Gy (as low as possible) , V25≤5% , V10≤35%	Mean ≤4Gy, V20≤5%, V8≤35%	V5 ≤40%
Right side	Mean ≤4Gy ,V25≤0%, V10≤15%	Mean ≤3.2Gy, V20 ≤0%, V8≤15%	<5% of the heart should receive 5% of the prescribed dose.
Contralateral breast	Maximum dose ≤ 3.3 Gy	Maximum dose ≤2.64Gy	Maximum dose <3% of pre-scribed dose

การวาด Tumor bed boost

CTV tumor bed คือ บริเวณ tumor bed (surgical cavity) โดยวาดคลุมบริเวณ surgical scar, surgical clips, seroma ร่วมกับการดูภาพเอกซเรย์ก่อนการผ่าตัดประกอบ (mammogram, breast ultrasound)

PTV คือ CTV +1.5-2 cm

โดยทั่วไปมักใช้ พลังงาน electron 6-12 MeV ขึ้นกับระยะความลึกของขนาด PTV ในการวาดเพื่อการฉายรังสีแบบ external beam - partial breast irradiation ตามการศึกษา NSABP B39 นั้นให้ทำดังต่อไปนี้ ตามภาพที่ 3

CTV คือ surgical cavity + 1-1.5 cm โดย limit 5 mm จาก skin surface และ exclude chest wall/pectoralis muscles PTV คือ CTV + 1 cm

เอกสารอ้างอิง

1. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, 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;16:441–52.
2. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst 2011;103:478–88.
3. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Chapter 7 : ผลข้างเคียงของการฉายรังสีRT side effects⁵²⁻⁵⁵

Acute toxicity (up to 3 months นับจากวันเริ่มฉายรังสี)	Clinical manifestation	Management
Radiation dermatitis	Erythema , dry/moist desquamation , ulceration มักจะเริ่มประมาณวันที่ 10 นับจากวันแรกที่เริ่มฉายรังสี และจะเกิดต่อเนื่องไปจน 10-14 วัน หลังครบวันฉายรังสี	Loosing clothing , avoid sun exposure, avoid cosmetic products, topical steroid , silver sulfadiazine, moisturizing cream
Fatigue, nausea		อาการมักดีขึ้นหลังจบการฉายรังสี
Subacute toxicity (3-6 months)		
Radiation pneumonitis	Nonproductive cough , dyspnea , low-grade fever , อาจจะมี ปวดตามเนื้อตัว weight loss ร่วมด้วยได้ Chest x-ray ในช่วงแรกอาจจะมีลักษณะปกติได้ ต่อมาจะมีลักษณะของ haziness หรือ patchy alveolar density หรือตรวจจับ lung volume แย่ลงจากการตรวจ pulmonary function test	อาการเล็กน้อย Antitussive therapy (dextromethorphan / codeine) หากมีอาการมากขึ้น เริ่มรบกวนชีวิตประจำวัน ให้เริ่มใช้ oral glucocorticoids (ประมาณ 40-60 mg/day และค่อยๆ ลดปริมาณลงในเวลา 3-12 สัปดาห์)
Late toxicity (เกิน 6 months)		
Impaired shoulder mobility	Reduce flexion, external rotation and abduction and pain at movement or at rest	physical exercise programme
lymphedema	มือ/แขนบวม โดยอาจมีอาการ ปวด ชา ร่วมกับ shoulder stiffness	การเกิดมีความสัมพันธ์กับ extent ของการ surgery และ radiation
Brachial Plexopathy	Motor/sensory symptoms เช่น paresthesia ที่นิ้วมือ/มือ , hypoesthesia, hypoalgesia, diesthesia, paresis, hyporeflexia . Muscle atrophy	Rare complication ซึ่งมักเกิดกับเทคนิคการฉายรังสีในสมัยก่อน ด้วยการฉายรังสี high dose per fraction หรือ รังสีเกินบริเวณ overlapping fields
Lung fibrosis	เกิดได้หลังการรักษา 6-24 เดือน Chest x-ray เห็นลักษณะ permanent change เช่น pleural thickening, atelectasis, parenchymal distortion	การเกิดขึ้นกับ total dose , fractionation, irradiated lung volume ระมัดระวังการให้ concurrent chem-radiation โดยเฉพาะกับการให้ยาชนิดกลุ่ม taxanes
Rib fractures	มักเป็นที่ anterior aspect ของ 3rd-5th ribs และ ไม่มีอาการ	มักจะ spontaneous และ ค่อยๆติดเอง
Cardiotoxicity	เกิดได้กับทุก layer of cardiac tissue เช่น cardiovascular disease , valvular disease หรือ conduction abnormalities	Improve radiation technique , reduce dose to heart and left anterior descending artery , Deep inspiration breath hold or prone position technique
Secondary malignancy	ความเสี่ยงของการเกิด contralateral breast cancer, lung cancer , soft tissue sarcoma (โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด angiosarcoma)	Decrease radiation exposure ของ nearby normal organs

- randomized phase III trial 10853— a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radio-therapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381—7.
4. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247—52.
 5. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21—9.
 6. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*. 2018 May 1;8(3):145-52.
 7. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiotherapy and Oncology*. 2010 Mar 1;94(3):264-73.
 8. Shah C, Vicini F, Wazer DE, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy*. 2013 Jul 1;12(4):267-77.
 9. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Statement-for-Accelerated-Partial-Breast-Irradiation.pdf>
 10. Strnad V, Krug D, Sedlmayer F, et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2020 Apr 29:1-5.
 11. McCormick B. Randomized trial evaluating radiation following surgical excision for “good risk” DCIS: 12-year report from NRG/RTOG 9804.
 12. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA oncology*. 2017 Aug 1;3(8):1060-8.
 13. Clarke M1, Collins R, Darby S, Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.
 14. Whelan TJ1, Pignol JP, Levine MN, Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20
 15. START Trialsists’ Group, The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial, *Lancet Oncol*. 2008 Apr;9(4):331-41.
 16. START Trialsists’ Group ,The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial., *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1098-107.
 17. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1613-26.

18. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017 Sep 9;390(10099):1048-60.
19. Vicini FA, Cecchini RS, White JR. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *The Lancet*. 2019 Dec 14;394(10215):2155-64.
20. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019 Dec 14;394(10215):2165-72.
21. Livi L, Meattini I, Marrazzo L. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *European journal of cancer*. 2015 Mar 1;51(4):451-63.
22. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Dec 10;38(35):4175-83.
23. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *New England Journal of Medicine*. 2001 Nov 8;345(19):1378-87.
24. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2015 Jan 1;16(1):47-56.
25. Vrieling C, Collette L, Fourquet A. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2000 Jun 1;55(3):219-32.
26. Jones HA, Antonini N, Hart AA. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):4939-47.
27. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 23;373(4):307-16.
28. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020 Dec 1;21(12):1602-10.
29. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Mar 1;16(3):266-73.
30. Hughes KS1, Schnaper LA, Berry D,

- Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):971-7.
31. McGale P, Taylor C, Correa C. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2014 Jun 5;383(9935).
 32. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2268-75.
 33. Chitapanarux I, Klunklin P, Pinitpatcharalert A. Conventional versus hypofractionated postmastectomy radiotherapy: a report on long-term outcomes and late toxicity. *Radiation Oncology*. 2019 Dec;14(1):1-0.
 34. Wang SL, Fang H, Song YW. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019 Mar 1;20(3):352-60.
 35. Bellon JR, Come SE, Gelman RS. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Mar 20;23(9):1934-40.
 36. Recht A, Come SE, Henderson IC. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1996 May 23;334(21):1356-61.
 37. Huang EH, Tucker SL, Strom EA. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Dec 1;22(23):4691-9.
 38. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007 Jul 15;68(4):1004-9.
 39. Woodward WA. Postmastectomy radiation therapy for inflammatory breast cancer: is more better?. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014 Aug 1;89(5):1004.
 40. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
 41. Soran A, Ozmen V, Ozbas S. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01. *Annals of surgical oncology*. 2018 Oct;25(11):3141-9.
 42. Badwe R, Hawaldar R, Nair N. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2015 Oct 1;16(13):1380-8.
 43. Chmura S, Winter KA, Robinson C. Evaluation

- of Safety of Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Patients With Multiple Metastases: Findings From the NRG-BR001 Phase 1 Trial. *JAMA oncology*. 2021 Apr 22.
44. Lutz S, Balboni T, Jones J. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*. 2017 Jan 1;7(1):4-12.
45. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016 Jan;118(1):205-8.
46. Breastcanceratlasforradiationtherapyplanning: Consensusdefinitions. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Breast Cancer Contouring Atlas. Available at: <http://www.Rtog.Org>.
47. <https://www.nrgoncology.org/About-Us/Center-for-Innovation-in-Radiation-Oncology/Breast/RADCOMP-Breast-Atlas>
48. Loganadane G, Truong PT, Taghian AG. Comparison of nodal target volume definition in breast cancer radiation therapy according to RTOG Versus ESTRO Atlases: a practical review from the TransAtlantic Radiation Oncology Network (TRONE). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020 Jul 1;107(3):437-48.
49. Jing H, Wang SL, Li J, Xue M. Mapping patterns of ipsilateral supraclavicular nodal metastases in breast cancer: Rethinking the clinical target volume for high-risk patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2015 Oct 1;93(2):268-76.
50. Chen G, White J, Vicini FA. A dosimetric planning study for hypofractionated whole breast irradiation with concurrent boost (RTOG 1005) for early stage breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011 Oct 1;81(2):S248-9.
51. Julian TB, Costantino JP, Vicini FA. OT2-06-02: A Randomized Phase III Study of Conventional Whole Breast Irradiation (WBI) vs Partial Breast Irradiation (PBI) for Women with Stage 0, 1, or 2 Breast Cancer: NSABP B-39/RTOG 0413.
52. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clinical Oncology*. 2006 Apr 1;18(3):229-35.
53. Back M, Guerrieri M, Wratten C. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clinical Oncology*. 2004 Feb 1;16(1):12-6.
54. Brownlee Z, Garg R, Listo M. Late complications of radiation therapy for breast cancer: evolution in techniques and risk over time. *Gland surgery*. 2018 Aug;7(4):371.
55. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH. Modern Radiotherapy and Risk of Cardiotoxicity. *Chemotherapy*. 2020;65(3-4):65-76.

การฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัด (Intraoperative radiation therapy, IORT)

จิราวดี ร่วมเจริญชัย
ประกาศิต จิรัปปภา

การรักษามะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมร่วมกับฉายรังสีเข้ามาทดแทนการตัดเต้านมทั้งหมด การฉายรังสีรักษาบริเวณเต้านมหลังผ่าตัด (whole breast external beam radiotherapy) ทำเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำเป็นวิธีมาตรฐาน มีข้อเสียคือผู้ป่วยต้องฉายรังสีโดยเฉลี่ย 25 ครั้ง (5 สัปดาห์) และจากการศึกษาพบว่า การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมข้างเดิมมักเกิดบริเวณเดียวกับที่เคยเป็นมะเร็งมาก่อน (44-86%)¹ ปัจจุบันจึงมีการฉายรังสีรักษาแบบบางส่วนของเต้านม (accelerated partial-breast irradiation; APBI) มีจุดประสงค์เพื่อช่วยลดจำนวนครั้งในการฉายรังสี ลดปริมาณรังสีที่อาจได้รับเกินขอบเขตของเต้านมหรืออวัยวะข้างเคียง² และเน้นฉายรังสีตำแหน่งเดิมของก้อนเนื้องอกและขอบเขตโดยรอบ โดยทำในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำน้อย การฉายรังสีแบบบางส่วนสามารถทำได้หลายวิธี³ ได้แก่ multi-catheter interstitial brachytherapy, balloon catheter brachytherapy, external beam radiation และการฉายรังสีรักษา

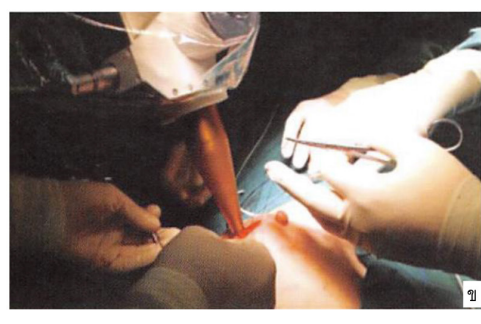
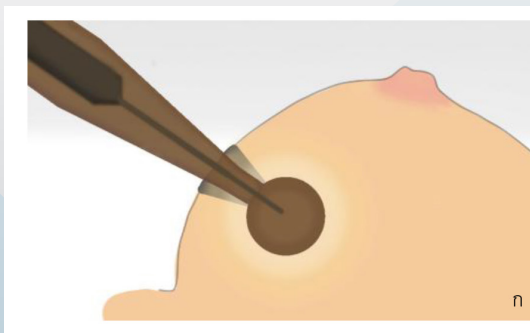
การฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัด (intra-operative radiation therapy; IORT)

การฉายรังสีด้วยวิธีปัจจุบันมีข้อดีคือผู้ป่วย

ต้องมาทำการฉายรังสีหลายครั้งและใช้เวลานาน นอกจากนี้การระบุตำแหน่งของเนื้องอกหลังผ่าตัดอาจทำได้ยาก จึงเป็นที่มาของการฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัด โดยเป็นการใช้เครื่องมือฉายรังสีเข้าที่ tumor bed ระหว่างผ่าตัดเพียงหนึ่งครั้ง เพื่อลดระยะเวลาในการฉายรังสี ในผู้ป่วยกลุ่มที่เหมาะสม เช่น ก้อนเนื้องอกขนาดเล็ก ลักษณะทางพยาธิของเนื้องอกที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำน้อย การฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัด แบ่งได้เป็น การฉายรังสีพลังงานต่ำ (INTRABEAM)⁴ และการใช้อิอนุภาค electron (Electron beam intraoperative radiotherapy; ELIOT)⁵

การฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัดแบบพลังงานต่ำ (INTRABEAM)

เครื่องมือฉายรังสี INTRABEAM device (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany)⁶ 50 kV 20 Gy ที่ applicator surface, 5-7 Gy ที่ระยะ 1 ซม.⁶ ประกอบด้วยส่วนเครื่อง x-ray source และส่วน x-ray probe ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3.2 มม. ยาว 10 ซม. เป็นแกนกลางปล่อยรังสี ประกอบกับอุปกรณ์ภายนอกเป็น applicator ทรงกลมซึ่งจะสัมผัสกับ tumor bed มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.5-5 ซม. โดยเลือกให้พอดีกับขนาดของโพรงผ่าตัด



รูปที่ 1 ก แสดงเครื่องมือฉายรังสีระหว่างการผ่าตัด การใส่ applicator เข้าที่ tumor bed ข แสดงเครื่อง x-ray source เชื่อมต่อกับ sterile applicator ขณะใช้งาน (ตารามะเร็งเต้านม, สมาคมมะเร็งเต้านมแห่งประเทศไทย 2561)

ผู้ป่วยที่เหมาะสมในการฉายรังสีรักษาใน
ห้องผ่าตัด ตามการศึกษา TARGITA^{4,7}

- อายุมากกว่า 50 ปี
- เนื้องอกขนาด ≤ 2 ซม.
- มีเนื้องอกตำแหน่งเดียว (unifocal)
- เนื้องอกชนิด hormonal receptor positive

(Estrogen receptor; ER)

- ไม่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง

ในกรณีที่ผลชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดมีลักษณะที่มีความเสี่ยงในการเป็นซ้ำสูงจะต้องได้รับการฉายรังสี
ภายนอกซ้ำ โดยถือว่าการฉายรังสีในห้องผ่าตัดเป็น
การทดแทนการ boost tumor bed⁸ ได้แก่

- ขอบเขตชิ้นเนื้อ (margin) < 1 มม.
- มะเร็งชนิด invasive lobular (ILC)
- มีลักษณะทางพยาธิมีความเสี่ยงต่อการเป็นซ้ำ เช่น extensive intraductal component (EIC), lymphovascular invasion, high grade

- มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง

Method and Intraoperative radiation protection⁹

เนื่องจากรังสีจากเครื่อง IORT (INTRABEAM) ลดลงอย่างรวดเร็วตามระยะที่ห่างออกจาก applicator การฉายรังสีรักษาด้วย IORT จึงสามารถทำในห้องผ่าตัดได้ โดยหลังผ่าตัดนำก้อนเนื้องอกออก ศัลยแพทย์นำ applicator ทรงกลมใส่ใน cavity และเย็บเนื้อเยื่อโดยรอบเข้าหา applicator และใช้แผ่น tungsten-impregnated rubber ปิดคลุมบริเวณผิวหนังด้านบนรอบ applicator เพื่อลด external beam dose เมื่อเริ่มเปิดเครื่องฉายรังสี ใช้เวลา 25-50 นาที โดยแพทย์ออกจากห้องผ่าตัด วิศวกรแพทย์และradiologist ใช้ lead screen เพื่อป้องกันรังสี

จากการศึกษา TARGIT trial A เป็น

randomized, non-inferiority ผู้ป่วย 3,451 คน เปรียบเทียบการทำ IORT (INTRABEAM) กับการฉายรังสีรักษาภายนอก (external beam irradiation) ในผู้ป่วยขนาดเนื้องอก ≤ 3.5 ซม. (80% ของประชากรขนาด ≤ 2 ซม.) N 0-1 แบ่งเป็นกลุ่มที่สุ่มก่อนผ่าตัด (prepathology) 66.5% และกลุ่มที่สุ่มหลังทราบผลพยาธิแล้วไม่เกิน 30 วัน (postpathology) 33.5% โดยกำหนด absolute non inferior margin ที่ 2.5% กลุ่มที่ผลชิ้นเนื้อมีความเสี่ยงต่อการเป็นซ้ำจะได้รับการฉายรังสีภายนอกเพิ่ม พบว่าเมื่อติดตามไป 5 ปี อัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเฉพาะที่ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีในห้องผ่าตัดอยู่ที่ 3.3% เทียบกับ 1.1% ของการฉายรังสีภายนอก (p = 0.042) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัดทันทีพบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำลงคือ 2.1% ส่วนผู้ป่วยที่ฉายรังสีในห้องผ่าตัดหลังทราบผลพยาธิ มีอัตราการเป็นซ้ำมากกว่า คือ 5.4% ซึ่งมากกว่า absolute non-inferior margin (2.5%)⁴ อัตราการเสียชีวิต (breast cancer mortality) 2.6% เทียบกับ 1.9% (TARGIT vs EBRT, p = 0.56) อัตราการเสียชีวิตจากโรคร้ายอื่นต่ำกว่าในกลุ่มของ TARGIT (1.4% vs 3.5%, p = 0.0086) ไม่พบความแตกต่างในแง่ภาวะแทรกซ้อนต่อแผลผ่าตัด และพบภาวะแทรกซ้อนที่ผิวหนังจากการฉายรังสีระดับ 3-4 น้อยกว่าการฉายรังสีรักษาทั่วไป

การฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัดด้วยอนุภาค electron (ELIOT)

เครื่องมือ : เครื่องผลิต electron จาก Mobile linear accelerator ให้พลังงานelectronได้หลายระดับ (3-12 MeV) ให้ปริมาณรังสี 21 Gy ในการฉายรังสี 1 ครั้ง ไปที่ tumor bed ให้พลังงานelectron 4-12 MeV ได้แก่ เครื่อง NOVAC 7 และ MOBETRON

การนำไปใช้ในผู้ป่วยผ่าตัดสงวนเต้านม

จากการศึกษา ELIOT⁵ เป็น randomized, equivalence trial ผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,305 คน อายุ 48-75 ปี ที่มีก้อนมะเร็งน้อยกว่า 2.5 ซม. เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้ฉายรังสีรักษาในท้องผ่าตัดด้วย electron (ELIOT) ใช้รังสี 21 Gy ที่ 90% isodose ที่ tumor bed หนึ่งครั้ง¹⁰ กับกลุ่ม WBRT 50 Gy, boost 10 Gy โดยกำหนดให้ equivalence margin ของ local recurrence ในกลุ่ม ELIOT ไม่เกิน 7.5% ในกลุ่ม ELIOT ที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง จะได้รับ WBRT เพิ่มเติมหลังได้ ELIOT 8-12 สัปดาห์ เมื่อติดตามไป 5 ปี (median follow up 5.8 ปี) อัตราการกลับเป็นซ้ำในเต้านมข้างเดิม (ipsilateral breast tumor recurrence; IBTR) 4.4% ในกลุ่ม ELIOT ซึ่งยังอยู่ภายใน prespecified equivalence margin 7.5% ที่กำหนดไว้ เทียบกับ 0.4% ในกลุ่ม WBRT ($p = 0.0001$) นอกจากนี้ในกลุ่ม ELIOT ยังพบการกลับเป็นซ้ำใน quadrant เดิมมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (2.5% vs 0.4%, $p = 0.0003$) แต่อัตราการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกัน subgroup analysis พบว่าผู้ป่วยที่มีเนื้องอกขนาดมากกว่า 2 ซม., triple negative breast cancer และมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง 4 ต่อมนขึ้นไป เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อ IBTR สูง โดยพบได้ถึง 11.3% ที่ 5 ปี เมื่อเทียบกับ 1.5% ในผู้ป่วยที่ไม่มีลักษณะดังกล่าว ผู้ป่วยที่ได้รับ ELIOT พบผลข้างเคียงเรื่องผิวหนังน้อยกว่า แต่มี fibrosis, retraction, และ fat necrosis มากกว่ากลุ่ม WBRT (5% vs 2%, $p = 0.04$)

การฉายรังสีรักษาในท้องผ่าตัดยังมีข้อจำกัดในการใช้ในปัจจุบัน เช่น ทำได้ในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำต่ำ ใช้เวลาผ่าตัดนานขึ้น กรณีที่ได้รับการทำ IORT แล้วผลพยาธิหลังผ่าตัดมีลักษณะ high risk feature ผู้ป่วยต้อง

ได้รับ postoperative external radiation เพิ่มเติม นอกจากนี้จากผลการศึกษาพบว่าในกลุ่ม IORT มีการเป็นซ้ำที่สูงกว่า แม้จะไม่มี ความแตกต่างในแง่ของอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นควรติดตามผลการรักษาในระยะยาวต่อไป ในปี 2020 TARGIT TRIAL ได้มีการรายงานผลการศึกษา median follow up 8.6 ปี⁸ พบว่าอัตราการเสียชีวิตโดยรวมไม่ต่างกัน แต่อัตราการเสียชีวิตจากโรคอื่นต่ำกว่าในกลุ่มของ TARGIT และไม่ได้กล่าวถึงการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (local recurrence) ในปี 2021 มีรายงานข้อมูลที่ median follow up 12.4 ปี¹¹ พบว่า IBTR ในกลุ่ม ELIOT สูงกว่ากลุ่ม WBRT (HR 4.62, 95% CI 2.68–7.95, $p < 0.0001$) แต่ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของอัตราการเสียชีวิต และพบว่าในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (ขนาด < 1 ซม., Grade 1, luminal A, Ki67 <14%) มี IBTR ต่ำคือ 1.3% ที่ 10 ปี เทียบกับ WBRT 1.5%

ปัจจุบันตาม guideline ของ ASTRO⁷ และ GEC-ESTRO (The Groupe Européen de Curiethérapie; GEC, the European Society for Radiotherapy & Oncology; ESTRO)¹² ได้มีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการทำ APBI ซึ่งมีความแตกต่างจาก inclusion criteria ของ TARGIT A trial และ ELIOT เช่น ขนาดของเนื้องอกหรือขอบเขตเนื้องอก (ตารางที่ 1) เป็นต้น โดยใน ASTRO guideline ยังให้ใช้ low energy IORT ในกรณีของ clinical trial แต่หากมีการนำไปใช้ผู้ป่วยควรอยู่ในกลุ่มที่เหมาะสมต่อการทำ APBI และแนะนำเรื่องความเสี่ยงต่อการเกิดซ้ำของมะเร็ง ส่วนการใช้ electron IORT แนะนำให้ใช้ในกลุ่มที่เหมาะสม (suitable) ต่อ APBI

นอกจากนี้ข้อมูลเรื่องการนำ IORT มาใช้แทนการ boost tumor bed ในผู้ป่วยรับการผ่าตัด

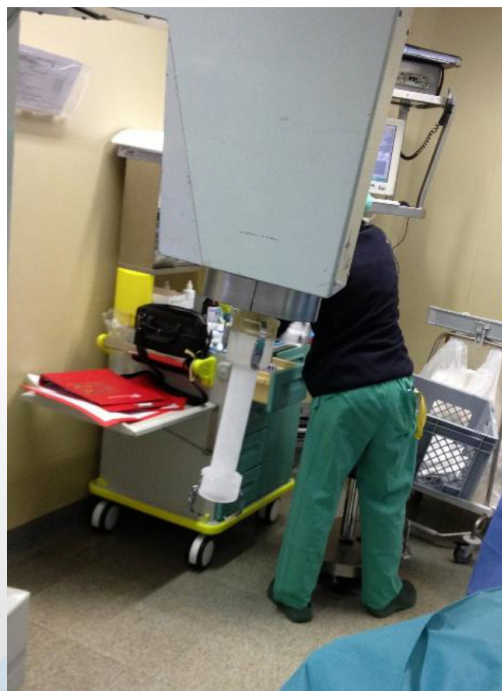
สงวนเต้านม ร่วมกับ WBRT พบว่าใน low energy IORT อัตราการเป็นซ้ำที่เต้านมข้างเดิมอยู่ที่ 1.2-2% เมื่อติดตามไป 4-5 ปี^{13, 14} โดยอาจพบผลแทรกซ้อนทางผิวหนังและ fibrosis ในระยะยาวได้ โดยขณะนี้มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ low energy IORT boost tumor bed กับ external beam radiation เป็น randomized trial (TARGIT B)¹⁵ ซึ่งจะต้องติดตามผลต่อไป

การนำไปใช้รักษาโรครักษาอื่นๆ

นอกจากโรคมะเร็งเต้านมแล้ว การฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัดยังสามารถใช้ในการรักษามะเร็งอื่นๆ¹⁶ เช่น บริเวณศีรษะและลำคอ¹⁷ มะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ และนรีเวช¹⁸ มะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย¹⁹ และมะเร็งเนื้อเยื่อ²⁰ รวมไปถึงมีการศึกษาเพื่อนำไปใช้รักษาภาวะแผลเป็นนูนของผิวหนังด้วย²¹

สรุป

การฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัดมีประโยชน์ช่วยลดระยะเวลาในการฉายรังสี และลดปริมาณรังสีสามารถทำได้หลายวิธี แต่ยังมีข้อจำกัดกรณีที่ต้องฉายรังสีซ้ำหลังผ่าตัดกรณีที่ผลขึ้นเนื้อมีความเสี่ยงและมีโอกาสกลับเป็นซ้ำมากกว่าการฉายรังสีตามมาตรฐาน หากมีการนำไปใช้ควรพิจารณาอย่างระมัดระวัง และใช้ในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเหมาะสม



รูปที่ 2 แสดงเครื่องฉายรังสีในห้องผ่าตัดด้วยอนุภาค electron

การฉายรังสีรักษาในท้องผ่าตัด

ตารางที่ 1 แนวทางปฏิบัติการเลือกใช้เทคนิคการฉายรังสีด้านมบางส่วนตาม ASTRO⁷ และ GEC-ESTRO¹² guideline

Factors	ASTRO guideline 2017			GEC-ESTRO guideline 2010		
	suitable	cautionary	unsuitable	good candidates	possible candidates	contraindication
Patient						
Age	≥50 y	- 40-49 y if all other criteria for "suitable" are met - ≥50 y if patient has at least 1 of the pathologic factors and does not have any "unsuitable" factors	- 40 y - 40-49 y and do not meet the criteria for cautionary	>50 y	>40-50 y	≤40 y
BRCA mutation	No	NA	Mutation			
Pathologic						
Size	Tis, T1 (≤2 cm)	T2 (2.1-3 cm)	T3-4 (>3 cm)	pT1-2 (≤30 mm)	pT1-2 (≤30 mm)	pT2 (>30 mm), pT3-4
Margin	Negative ≥2 mm	Close margins (<2 mm)	Positive	Negative ≥2 mm	Negative <2 mm	Positive
Grade	Any	NA	NA	Any	Any	-
LVSI	No	Limited/focal	Extensive	Not allowed	Not allowed	Present
ER status	Positive	Negative	NA	Any	Any	-
Multicentricity	Unicentric only	NA	present	Unicentric	Unicentric	Multicentric
Multifocality	Clinically unifocal with total size ≤2 cm	Clinically unifocal with total size 2.1-3.0 cm	If microscopically multifocal >3 cm in total size or if clinically multifocal	Unifocal	Multifocal (limited within 2 cm of the index lesion)	Multifocal (>2 cm from the index lesion)
Histology	Invasive ductal or other favorable subtypes ^a	Invasive lobular	NA	IDC, mucinous, tubular, medullary, and colloid cc.	IDC, ILC, mucinous, tubular, medullary, and colloid cc.	-
Invasive lobular carcinoma				Not allowed	Allowed	-
EIC	Not allowed	≤3 cm	>3 cm	Not allowed	Not allowed	Present
Associated LCIS	Allowed	NA	NA	Allowed	Allowed	-
DCIS	If all of the below: - Screen-detected - Low to intermediate nuclear grade - Size ≤2.5 cm - Resected with margins negative at ≥3 mm	≤3 cm and does not meet criteria for "suitable"	>3 cm	Not allowed	Allowed	-
Node						
N stage	pN0 (i-, i+)	NA	pN1, pN2, pN3	pN0 (by SLNB or ALND ^b)	pN1mi, pN1a (by ALND ^b)	pNx; ≥pN2a (4 or more positive nodes)
Nodal surgery	SLNB or ALND	NA	Not performed			
Treatment						
Neoadjuvant chemotherapy	Not allowed	NA	If used	Not allowed	Not allowed	

NA: not available, LVSI: lymphovascular space invasion, ER: estrogen receptor, IDC: invasive ductal carcinoma, ILC: invasive lobular carcinoma, EIC: extensive intraductal component, LCIS: lobular carcinoma in situ, DCIS: ductal carcinoma in situ, SLNB: sentinel lymph node biopsy, ALND: axillary lymph node dissection

^aFavorable subtypes include mucinous, tubular, and colloid.

^bAt least 6 nodes pathologically examined

เอกสารอ้างอิง

1. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*. 2001;91(8 Suppl): 1679-87.
2. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):987-1001.
3. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiation Oncology*. 2010;5(1):90.
4. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9917):603-13.
5. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1269-77.
6. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(8):1075-80.
7. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(2):73-9.
8. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ*. 2020;370:m2836.
9. Eaton DJ, Gonzalez R, Duck S, et al. Radiation protection for an intra-operative X-ray device. *Br J Radiol*. 2011;84(1007):1034-9.
10. Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. *Breast J*. 2003;9(2):106-12.
11. Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *The Lancet Oncology*. 2021.
12. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010;94(3):264-73.
13. Onthong K, Chakkabat C, Nantavithya C, et al. Results of intraoperative radiotherapy given as a boost after breast conserving-surgery. *Gland Surg*. 2020;9(5):1389-95.
14. Pez M, Keller A, Welzel G, et al. Long-term outcome after intraoperative radiotherapy as a boost in breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2020;196(4):349-55.
15. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost

- in breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):23-.
16. Pilar A, Gupta M, Ghosh Laskar S, et al. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancermedical science.* 2017;11:750-.
 17. Kyrgias G, Hajjiannou J, Tolia M, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) in head and neck cancer: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(50):e5035-e.
 18. Krenqli M, Pisani C, Deantonio L, et al. Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies: focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers. *Radiation Oncology.* 2017;12(1):18.
 19. Holman FA, Haddock MG, Gunderson LL, et al. Results of intraoperative electron beam radiotherapy containing multimodality treatment for locally unresectable T4 rectal cancer: a pooled analysis of the Mayo Clinic Rochester and Catharina Hospital Eindhoven. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(6):903-16.
 20. Calvo FA, Sole CV, Cambeiro M, et al. Prognostic value of external beam radiation therapy in patients treated with surgical resection and intraoperative electron beam radiation therapy for locally recurrent soft tissue sarcoma: a multicentric long-term outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(1):143-50.
 21. Yang X, Shao Y, Yu W, et al. A Novel Radiotherapy Approach for Keloids with Intrabeam. *BioMed Research International.* 2019;2019:4693528.

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

ไวยรัฐ ประสงค์สุข

คำสำคัญ

1. มะเร็งเต้านมระยะแรก (early stage breast cancer) ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีรอยโรคอยู่เฉพาะที่เต้านม และ/หรือต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ โดยยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ

2. การรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยา (systemic adjuvant therapy) หมายถึงการรักษาด้วยยา หลังจากที่ได้รับผ่าตัดก่อนมะเร็งที่เต้านม และ/หรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ออกไปหมดแล้ว โดยต้องไม่มีรอยโรคหลงเหลือ การรักษาเสริมด้วยยาประกอบด้วยยาเคมีบำบัด และ/หรือยาด้านตัวรับฮอร์โมน และ/หรือยามุ่งเป้า โดยแนวทางการเลือกใช้ยาจะขึ้นกับขนาดของก้อนมะเร็ง จำนวนต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ที่มีการลุกลาม และผลการย้อม IHC บนผิวเซลล์มะเร็ง (หรือชนิดกลุ่มย่อยของมะเร็งเต้านม)

จุดมุ่งหมายของการรักษาเสริมหลังผ่าตัด

1. เพื่อเพิ่มระยะเวลาปลอดโรค (Disease free survival)
2. เพื่อเพิ่มระยะเวลารอดชีพ (Overall survival)

ชนิดของการรักษาเสริมด้วยยา (adjuvant systemic therapy)

1. ยาด้านฮอร์โมน (Endocrine therapy)

เป็นการรักษาด้วยยาด้านฮอร์โมน ใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดที่ย้อมติดตัวรับฮอร์โมนเท่านั้น (Hormonal receptor-positive breast cancer) (ตารางที่ 1)

2. ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) เป็นการ

รักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยพิจารณาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีปัจจัยเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคสูง

3. ยาด้านเฮอรัท (anti-HER2 therapy)

เป็นการรักษาด้วยยามุ่งเป้าที่ออกฤทธิ์ต้านยีนก่อมะเร็งเฮอรัท (HER2) โดยจะใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของยีนเฮอรัท (HER2-overexpression) เท่านั้น (ตารางที่ 1)

ปัจจัยสำคัญสำหรับการพิจารณาเลือกชนิดของการรักษาเสริมด้วยยา

1. ปัจจัยจากตัวผู้ป่วย (Host factors)

ได้แก่ อายุ / สภาวะประจำเดือน (menopausal status) / โรคประจำตัวร่วมอื่นๆ (co-morbid diseases) / สภาวะความแข็งแรงของร่างกาย (performance status)

2. ปัจจัยจากก้อนมะเร็ง (Tumor factors)

ได้แก่ ขนาดของก้อน (tumor size) / การแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งภายในก้อน (tumor grading) / ขอบของก้อนมะเร็งหลังการผ่าตัด (surgical margin) / จำนวนการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (axillary lymph node involvement) และชนิดกลุ่มย่อยที่สำคัญของมะเร็งเต้านมได้แก่ ตัวรับฮอร์โมน (hormonal receptor status ได้แก่ ER, และ PR), ตัวรับเฮอรัท (HER2 status), และดัชนีชี้บ่งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง (Ki-67)

แนวทางการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

ตารางที่ 1 สรุปแนวทางการใช้ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ(biomarker)ต่างๆที่เกี่ยวข้องสำหรับการพิจารณาแนวทางการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกชนิด HR(+)/ HER2(-)

ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (Biomarker)	วิธีการตรวจ	การนำไปใช้ทางเวชปฏิบัติ
ER	ย้อม IHC: ผลบวก ถ้า ER $\geq 1\%$ *	<ul style="list-style-type: none"> - เป็นmarkerหลักสำหรับการระบุกลุ่ม luminal-like - พิจารณายาต้านตัวรับฮอร์โมน (Endocrine therapy; ET) (หากผลเป็น +)
PgR	ย้อม IHC: ผลบวก ถ้า ER $\geq 1\%$ *	<ul style="list-style-type: none"> - หากผลย้อม PgR (-) และ ER (+) จะจัดเป็นกลุ่ม luminal B-like - พิจารณายาต้านตัวรับฮอร์โมน (Endocrine therapy; ET) (หากผลเป็น +)
HER2	ย้อม IHC: <ul style="list-style-type: none"> - ผลบวก (3+): ย้อมติดสีครบรอบของเยื่อหุ้มเซลล์ (complete membrane staining) $>10\%$ - ผลไม่ชัดเจน (2+): ต้องตรวจยืนยันด้วยวิธี ISH - ผลลบ (0 หรือ 1+) วิธี ISH (In situ hybridization) <ul style="list-style-type: none"> - ตรวจโดย single probe: ผลบวกหากพบมียีน HER2 ≥ 6 copies - ตรวจโดย dual probe: ผลบวกหาก HER2/CEP17 ≥ 2 และ HER2 ≥ 4 copies หรือ HER2/CEP17 <2 และ HER2 ≥ 6 copies 	<ul style="list-style-type: none"> - ใช้ชี้บ่งถึงภาวะ HER2 overexpression - ทำนายการพยากรณ์โรค (prognostic marker) - ทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพุ่งเป้ากลุ่ม anti-HER2
Ki-67	ย้อม IHC: ปัจจุบันยังไม่มี การสรุปค่า cut off ที่ชัดเจน <ul style="list-style-type: none"> - ESMO guideline ใช้เกณฑ์** ดังนี้ - $< 10\%$ = low - $> 30\%$ = high 	<ul style="list-style-type: none"> - Ki-67 low = กลุ่ม luminal A-like - Ki-67 high = กลุ่ม luminal B-like - เป็นตัวชี้บ่งถึงการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด - อาจชี้บ่งถึงการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Neoadjuvant ET หากมีการลดลงของ Ki-67 (ยังไม่แนะนำให้ใช้ในทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน)
First-generation signatures (Oncotype DX)	การแสดงผลของยีน (Gene expression profile, 21 gene RT-PCR)	<ul style="list-style-type: none"> - สามารถตรวจได้โดยชิ้นเนื้อจาก biopsy หรือจากการผ่าตัด - ใช้สำหรับกลุ่ม ER(+)/ HER2 (-) - พิจารณายาสำหรับ adjuvant setting <ul style="list-style-type: none"> - Recurrence score ≤ 15 (pre-mens), หรือ < 26 (post-mens) = ET - Recurrence score 16-25 (pre-mens) = ET หรือ chemotherapy \rightarrow ET - Recurrence score ≥ 26 (ทั้ง pre-/post-mens) = chemotherapy \rightarrow ET

หมายเหตุ

* = ถึงแม้ว่าแนวทางการรักษาด้วย ET แนะนำในกลุ่มที่มีการย้อมติด ER ตั้งแต่ 1% จนถึง 100%, แต่พบว่ามีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ ETค่อนข้างจำกัดในกลุ่มที่มีการย้อมติด ER น้อย (ER-low positive; 1-10%) และมีรายงานทางการแพทย์ว่ากลุ่ม ER-low positive มีการดำเนินโรคล้ายๆกับกลุ่ม ER-negative⁴

** = อ้างอิงตาม The International Ki67 Working Group Guidelines⁵

แนวทางพิจารณาการรักษาเสริมด้วยยา

1. **ขั้นตอนแรก:** จำแนกผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มย่อย โดยแบ่งตามผลการย้อมดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ biomarkers; ER, PR, HER2, และ Ki67) ได้แก่ (ตารางที่ 2)

1.1) Hormonal receptor-positive (HR+; ER+ และ/หรือ PR+) และ HER2-negative

1.2) HR-positive, และ HER2-positive

1.3) HR-negative, และ HER2-positive

1.4) HR-negative, และ HER2-negative

2. **ขั้นตอนที่สอง:** พิจารณาแนวทางการรักษาเสริมด้วยยา ตามคำแนะนำในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 การจัดกลุ่มย่อยของมะเร็งเต้านมตามผลการตรวจเพิ่มเติม (intrinsic subtypes of breast cancer)⁶

กลุ่มย่อยตามลักษณะก้อนมะเร็ง (intrinsic subtype)	คำจำกัดความตามลักษณะทางคลินิกพยาธิ (clinicopathological surrogate definition)
Luminal A	“Luminal A-like” ER-positive PgR high* HER2-negative Ki67 low** (Low risk molecular signature [ถ้าได้ตรวจ])
Luminal B	1. “Luminal B-like (HER2-negative)” ER-positive HER2-negative ร่วมกับ PgR low หรือ Ki67 high (high risk molecular signature [ถ้าได้ตรวจ]) 2. “Luminal B-like (HER2-positive)” ER-positive HER2-positive Any PgR Any Ki67
HER2-overexpression	“HER2-positive (non-luminal)” HER2-positive ER และ PgR absent
Basal-like	“Triple-negative***” ER, และ PgR absent HER2-negative

หมายเหตุ:

* = แนะนำค่า cut-off $\geq 20\%$ ⁷

** = แปลผลตามค่าของห้องปฏิบัติการท้องถิ่น (local laboratory) นั้นๆ เช่น หากค่าคะแนนกึ่งกลางของ Ki67 (median Ki67 score) เท่ากับ 20% ดังนั้น Ki67 high $\geq 30\%$, Ki67 low $\leq 10\%$

*** = มีความทับซ้อนกันระหว่าง triple-negative และ intrinsic “basal-like” ประมาณ 80% แต่ในกลุ่ม triple-negative จะรวมพยาธิอื่นๆ ที่พบได้ไม่บ่อยของมะเร็งเต้านมร่วมด้วย เช่น carcinoma with a rich lymphocytic stroma (เดิมชื่อ medullary), secretory carcinoma, low-grade metaplastic carcinoma, และ adenoid cystic carcinoma

แนวทางการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาเสริมด้วยยา (adjuvant systemic therapy) แบ่งตามกลุ่มย่อยของมะเร็งเต้านม⁷⁻⁸

ชนิดของยาสำหรับรักษาเสริม (adjuvant systemic therapy)	กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับการรักษา	หมายเหตุ
ยาด้านฮอร์โมน (endocrine therapy)	กลุ่มที่มีการย้อมติดตัวรับฮอร์โมนทั้งสองตัว (ER/PgR) หรือ ย้อมติดตัวใดตัวหนึ่ง	* แนวทางการรักษาด้วย ET แนะนำใน กลุ่มที่มีการย้อมติด ER ตั้งแต่ 1% จนถึง 100%, แต่พบว่ามีข้อมูลเกี่ยวกับ ประสิทธิภาพของ ET ค่อนข้างจำกัดใน กลุ่มที่มีการย้อมติด ER น้อย (ER-low positive; 1-10%) และมีรายงานทาง การแพทย์ว่ากลุ่ม ER-low positive มีการดำเนินโรคคล้ายๆกับกลุ่ม ER-negative ⁴
ยาเคมีบำบัด (chemotherapy)	มีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้ 1. ผู้ป่วยที่มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ 2. ผู้ป่วยกลุ่ม triple-negative (โดยเฉพาะ ก่อนขนาดมากกว่า 1 ซม.) 3. ผู้ป่วยกลุ่ม HER2-overexpression (ให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ anti-HER2) 4. ผู้ป่วยกลุ่ม Luminal A-like หรือ luminal B-like ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการ กลับเป็นซ้ำสูง*	* กลุ่ม luminal ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับ เป็นซ้ำสูง (อย่างน้อยหนึ่งข้อขึ้นไป) กลุ่ม luminal A-like: 1. มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ตั้งแต่ 1 ต่อมน้ำขึ้นไป (โดยเฉพาะถ้ามี การลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ตั้งแต่ 4 ต่อมน้ำขึ้นไป; pN2) 2. ก้อนขนาดมากกว่า 5 ซม.ขึ้นไป (pT3ขึ้นไป) 3. หากมีการตรวจ 21-gene RT-PCR แล้วมี recurrence score ตั้งแต่ 16 คะแนน (pre-mems) หรือ 26 คะแนน (post-mems) กลุ่ม luminal B-like: 1. ก้อนขนาดตั้งแต่ 1 ซม. ขึ้นไป ร่วมกับมี HER2-overexpression 2. มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ตั้งแต่ 1 ต่อมน้ำขึ้นไป 3. Ki67-high 4. ER/PgR-low
ยาด้าน HER2 (anti-HER2 therapy)	มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ ยีน HER2 (HER2-overexpression) และมีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ ของโรค ตามข้อใดข้อหนึ่งดังนี้ 1. มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ตั้งแต่ 1 ต่อมน้ำขึ้นไป หรือ 2. หากไม่มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ต้องมีก้อนขนาดมากกว่า 0.5 ซม. ขึ้นไป ร่วมกับมีผลการ ตรวจ HR เป็น negative	- ยา Anti-HER2 ต้องให้ร่วมกับยาเคมี บำบัด - ไม่มีข้อมูลทางการแพทย์ที่ชัดเจน สำหรับการให้ยา anti-HER2 ร่วมกับ ยาด้านฮอร์โมน (endocrine therapy) โดยที่ไม่ผ่านการได้ยาเคมีบำบัดมาก่อน

หมายเหตุ

- จะพิจารณาเริ่มให้การรักษาเสริมด้วยยา (adjuvant systemic therapy) หลังจากผ่าตัดประมาณ 3-6 สัปดาห์
- ไม่ควรให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดควบคู่ไปกับยาด้านฮอร์โมน (endocrine therapy), ยกเว้นการให้ยา gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues สำหรับกดการทำงานของรังไข่ (ovarian suppression) ในผู้ป่วยหญิงวัยที่ยังมีประจำเดือน
- ขณะที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยการฉายแสง สามารถให้ยา anti-HER2, ยาด้านฮอร์โมน (endocrine therapy) ร่วมกันได้
- หากมีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเสริมทั้งยาเคมีบำบัด และรังสีรักษา แนะนำให้เริ่มการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดให้เสร็จก่อน แล้วจึงตามด้วยการฉายแสง

สรุปคำแนะนำในการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาในมะเร็งเต้านมระยะแรก (adjuvant systemic therapy)

1. การรักษาเสริมด้วยยาด้านฮอร์โมน (adjuvant endocrine therapy)

1.1) ข้อบ่งชี้ (รายละเอียดใน appendix 2)

- แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่ม HR+ ทุกราย (ระดับคำแนะนำ 1: โดยเฉพาะก้อนขนาดมากกว่า 1 ซม. หรือ มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้)

- กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำน้อย ได้แก่

- HR+/HER2- ที่มีก้อนขนาด ≤ 0.5 ซม. (pT1a) และไม่มีมีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ระดับคำแนะนำ 2B,

- ผู้ป่วยกลุ่ม HR+/HER2+ ที่มีก้อนขนาด 0.6-1 ซม. และไม่มีมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ หรือ มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ≤ 2 มม. [micrometastasis] คำแนะนำระดับ 2A

1.2) ข้อพิจารณาการเลือกยาด้านฮอร์โมน (endocrine therapy) และคำแนะนำสำหรับการรักษาเสริมหลังผ่าตัด

• ผู้ป่วยหญิงที่ยังไม่หมดประจำเดือน (premenopausal หรือ perimenopausal women)

- ยาด้านฮอร์โมนที่แนะนำเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยทุกความเสี่ยงคือ tamoxifen ขนาด 20 ม.ก. ต่อวัน เป็นระยะเวลา 5 ปี (ระดับคำแนะนำ 1)

- สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ tamoxifen หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ tamoxifen ได้ อาจพิจารณาวิธีการทำงานของรังไข่ทดแทน (ovarian function suppression)

- ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูง ได้แก่ อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี มีการ

แพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (โดยเฉพาะหากมีการลุกลามมากกว่า 4 ต่อมน้ำเหลืองขึ้นไป)/ ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาการรักษาด้วยกดการทำงานของรังไข่ (ovarian suppression) ร่วมกับยากลุ่ม aromatase inhibitor หรือ tamoxifen เป็นระยะเวลา 5 ปี (ระดับคำแนะนำ 1)

- ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูง อาจพิจารณาเพิ่มระยะเวลาการรักษาด้วยยา tamoxifen เป็น 10 ปี (ระดับคำแนะนำ 2A)

- หากผู้ป่วยมีภาวะหมดประจำเดือนหลังจากที่ได้ยา tamoxifen ครบ 5 ปีแล้ว และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูง แนะนำรักษาต่อด้วยยาด้านฮอร์โมนกลุ่ม aromatase inhibitor อีก 5 ปี (ระดับคำแนะนำ 1) หรือ เพิ่มระยะเวลาการรักษาด้วยยา tamoxifen เป็น 10 ปี (ระดับคำแนะนำ 2A)

- หากผู้ป่วยไม่มีประจำเดือนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ยาด้านฮอร์โมนเสริมที่แนะนำ ได้แก่ tamoxifen

• ผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal women)

- ยาด้านฮอร์โมนสองชนิดที่มีประสิทธิภาพในการลดการกลับเป็นซ้ำได้แก่ tamoxifen และยากลุ่ม aromatase inhibitors (ระดับคำแนะนำ 1)

- รูปแบบการรักษามีดังนี้

1) Up front and continue: รักษาด้วยยากลุ่ม aromatase inhibitor เป็นระยะเวลา 5 ปี หรือ tamoxifen เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปี (แนะนำในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำต่ำ หรือ มีข้อห้ามในการใช้ยากลุ่ม aromatase inhibitor หรือ ทนผลข้างเคียงของยากลุ่ม aromatase inhibitor ไม่ได้) (ระดับคำแนะนำ 1)

2) Switching: เป็นการใช้ยาด้านฮอร์โมนทั้งสองชนิด โดยมีรูปแบบตามหลักฐานทางการ

แพทย์ดังนี้

- เริ่มต้นด้วยยากกลุ่ม aromatase inhibitor เป็นระยะเวลา 2-3 ปี หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็น ยา tamoxifen ต่อจนครบ 5 ปี (ระดับคำแนะนำ 1) หรือ

- เริ่มต้นด้วยยา tamoxifen เป็นระยะเวลา 2-3 ปี หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็นยากกลุ่ม aromatase inhibitor ต่อจนครบ 5 ปี (ระดับคำแนะนำ 1)

3) Extended duration: 3.1) เริ่มต้นด้วย ยา tamoxifen เป็นระยะเวลา 4.5-6 ปี หลังจากนั้น เปลี่ยนเป็นยากกลุ่ม aromatase inhibitor ต่ออีก 5 ปี (ระดับคำแนะนำ 1) หรือ 3.2) รับประทานยา tamoxifen เป็นระยะเวลา 10 ปี (ระดับคำแนะนำ 2A)

- ยาต้านฮอร์โมนกลุ่ม aromatase inhibitor เหมาะสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่หมด ประจำเดือน และมีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปาน กลางถึงสูง

- ยากกลุ่ม aromatase inhibitor มี 3 ชนิด ได้แก่ letrozole, anastrozole, และ exemestane ซึ่งยาทั้ง 3 ตัวมีประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงใกล้เคียงกัน

2. การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (adjuvant chemotherapy)

2.1) ขอบ่งชี้

- กลุ่มผู้ป่วยชนิด HR-/HER2- (triple negative):

- ก้อนขนาดมากกว่า 0.5 ซม. ถึง 1 ซม. (ระดับคำแนะนำ 2A)

- ก้อนขนาดมากกว่า 1 ซม. ขึ้นไป หรือ มีการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ตั้งแต่ 1 ต่อมน้ำขึ้นไป (ระดับคำแนะนำ 1)

- กลุ่มผู้ป่วยชนิด HER2+ ที่มีความเสี่ยง ในการกลับเป็นซ้ำสูง

- ก้อนขนาดมากกว่า 0.5 ซม. ถึง 1 ซม. (ระดับคำแนะนำ 2A)

- ก้อนขนาดมากกว่า 1 ซม. ขึ้นไป หรือ มีการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ตั้งแต่ 1 ต่อมน้ำขึ้นไป (ระดับคำแนะนำ 1)

2.2) ข้อพิจารณาการเลือกสูตรยาเคมีบำบัด

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ ปานกลาง (ไม่พบการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง บริเวณรักแร้) แนะนำให้สูตรยาเคมีบำบัด ดังนี้ AC x 4 รอบ, หรือ FEC x 6 รอบ, หรือ FAC 6 รอบ, หรือ CMF x 6 รอบ (หากไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัด กลุ่ม anthracycline) (ระดับคำแนะนำ 2 A)

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ สูง (มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ หรือ ก้อนขนาดใหญ่ [pT3]) แนะนำสูตรยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline ร่วมกับกลุ่ม taxane ได้แก่ AC x 4 รอบ → paclitaxel แบบทุกสัปดาห์ x 12 สัปดาห์ (ระดับคำแนะนำ 1), หรือ AC x 4 รอบ → paclitaxel แบบทุก 3 สัปดาห์, หรือ dose-dense AC (ทุก 2 สัปดาห์) x 4 รอบ → paclitaxel (ทุก 2 สัปดาห์) x 4 รอบ (ระดับคำแนะนำ 1), หรือ dose-dense AC (ทุก 2 สัปดาห์) x 4 รอบ → paclitaxel แบบทุก สัปดาห์ x 12 สัปดาห์ (ระดับคำแนะนำ 1)

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ ปานกลางถึงสูง และมีข้อห้ามในการให้ยาเคมีบำบัด กลุ่ม anthracyclines แนะนำสูตร non-anthracycline ร่วมกับ taxane-based regimen ได้แก่ TC x 4 วงรอบ (ระดับคำแนะนำ 1)

- ในกรณีผู้ป่วยชนิด triple-negative และ ยังมีรอยโรคเหลืออยู่ (residual disease) หลังจาก ได้รับ neoadjuvant chemotherapy ด้วยสูตร anthracycline-based, และ taxane-based) แนะนำ ให้ยาเคมีบำบัด capecitabine x 6-8 รอบ (ระดับ

คำแนะนำ 2A)

- ในกรณีผู้ป่วยชนิด triple-negative ร่วมกับ
 ก็มี germline BRCA1/2 mutations ที่มีลักษณะดังนี้
 1). มีก้อนขนาดมากกว่า 2 ซม.ขึ้นไป (pT2)
 หรือ มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ตั้งแต่ 1
 ต่อมน้ำขึ้นไป (pN1) ที่ได้รับการผ่าตัดและ adjuvant
 chemo ครบแล้ว หรือ

2). มีรอยโรคเหลืออยู่ (residual disease)
 หลังจากได้รับ neoadjuvant chemotherapy ด้วยสูตร
 anthracycline-based และ taxane-based) แนะนำ
 ให้ยามุ่งเป้ากลุ่ม PARP inhibitor ได้แก่ olaparib เป็น
 ระยะเวลา 1 ปี (ระดับคำแนะนำ 2A)

3. การรักษาเสริมด้วยยาต้านเฮอรัททู (anti HER2 therapy)

3.1) ข้อบ่งชี้ สำหรับผู้ป่วยที่มี HER2+ (HER2
 overexpression) (ตารางที่ 1) ร่วมกับ

- มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณ
 รักแร้ตั้งแต่ 1 ต่อมน้ำขึ้นไป (ระดับคำแนะนำ 1)

- ในกรณีที่ไม่มีมีการลุกลามไปต่อมน้ำ
 เหลือง ต้องมีก้อนขนาดมากกว่า 1 ซม.ขึ้นไป (ระดับ
 คำแนะนำ 1)

- ก้อนขนาดมากกว่า 0.5 ซม.- 2 ซม.
 และไม่มีมีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง และต้องเป็น
 กลุ่มที่มี HR-negative (ระดับคำแนะนำ 2A)

3.2) รูปแบบและการบริหารยา anti-HER2

- ยา trastuzumab รูปแบบยาฉีดทาง
 หลอดเลือดดำ (ระดับคำแนะนำ 1)

- ขนาด 8 ม.ก. ต่อน้ำหนัก (ก.ก.) ใน
 ครั้งแรก และขนาด 6 ม.ก.ต่อน้ำหนัก (ก.ก.) ใน
 ครั้งต่อไป ฉีดทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์
 จนครบ 1 ปี หรือ

- ขนาด 4 ม.ก. ต่อน้ำหนัก (ก.ก.) ใน
 ครั้งแรก และขนาด 2 ม.ก.ต่อน้ำหนัก (ก.ก.) ใน

ครั้งต่อไป ฉีดทางหลอดเลือดดำ ทุก 1 สัปดาห์
 x 12 สัปดาห์ จนได้ chemo ครบ หลังจากนั้น ให้
 ยาขนาด 6 ม.ก. ต่อน้ำหนัก (ก.ก) ทุก 3 สัปดาห์
 จนครบ 1 ปี

- ยา trastuzumab รูปแบบยาฉีดทาง
 ไขมันใต้ผิวหนัง ขนาด 600 ม.ก. ทุก 3 สัปดาห์ จน
 ครบ 1 ปี (แนะนำในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 60 ก.ก.
 และเฉพาะเมื่อให้ยาเคมีบำบัดเสริมครบแล้ว)

- ยา pertuzumab ใช้ร่วมกับยา trastu-
 zumab เฉพาะในกรณีที่มีที่มีการลุกลามไปต่อมน้ำ
 เหลืองที่รักแร้ (ระดับคำแนะนำ 2A)

- รูปแบบยา pertuzumab เป็นยาฉีดทาง
 หลอดเลือดดำ ขนาด 840 ม.ก.ในครั้งแรก และ
 420 ม.ก. ในครั้งต่อไป ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 1 ปี

3.3) วิธีการให้ยา anti-HER2

- แนะนำเริ่มให้ trastuzumab พร้อมกับการ
 ให้เคมีบำบัดสูตร taxane (concurrent
 approach) หรือให้ตามหลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัด
 ครบแล้ว (sequential approach)

- ไม่แนะนำให้ยา anti-HER2 พร้อมกับการ
 ยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracyclines

- สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้กับยา
 กลุ่ม anti-HER2 ได้แก่

- Anthracycline-based regimens
 จนครบ (ได้แก่ AC x 4 รอบ) แล้วตามด้วยยา
 trastuzumab 1 ปี

- AC x 4 รอบ → paclitaxel หรือ
 docetaxel + trastuzumab (เริ่มให้ trastuzumab
 ตอนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม taxane)

- ยาเคมีบำบัดสูตร non-anthracycline
 ได้แก่ docetaxel + carboplatin + trastuzumab

- Paclitaxel + trastuzumab
 พิจารณาในกรณีผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการกลับเป็น

ซ้ำต่ำ ได้ขนาดก้อนน้อยกว่า 2 ซม. และไม่มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง (pT1, N0) ร่วมกับมีโรคประจำตัวที่ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานได้หรือมีอายุมาก

- ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา neoadjuvant chemotherapy ร่วมกับ anti-HER2 แล้วมีรอยโรคเหลือหลังจากการผ่าตัด (residual disease) แนะนำ ado-trastuzumab emtansine รูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ ขนาด 3.6 ม.ก.ต่อน้ำหนัก (ก.ก.) ทุก 3 สัปดาห์ x 14 รอบ

3.4) การเฝ้าระวัง และติดตามผลข้างเคียงจากยา anti-HER2

- ต้องได้รับการประเมินการทำงานของหัวใจด้วยวิธี echocardiogram หรือ MUGA ก่อนเริ่มใช้ยา anti-HER2 โดยต้องมีค่าการบีบตัวของหัวใจ (ejection fraction; EF) มากกว่าร้อยละ 50 ก่อนเริ่มรักษาด้วยยา anti HER2

- ผู้ป่วยควรได้รับการประเมิน และส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านหัวใจ หากผู้ป่วยมีอาการ โรคหัวใจ เช่น ลิ้นหัวใจผิดปกติ หรือ มีประวัติหลอดเลือดหัวใจ

- แนะนำติดตามการทำงานของหัวใจด้วยวิธี echocardiogram หรือ MUGA ทุก 3 เดือน

Appendix 1 คำจำกัดความของผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน (postmenopausal women)

ภาวะหมดประจำเดือนคือการไม่มีประจำเดือนอย่างถาวร ซึ่งเกิดจากการที่รังไข่ไม่สามารถสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนได้แล้ว ซึ่งมีลักษณะตามข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยได้รับการตัดรังไข่ทั้งสองข้าง (prior bilateral oophorectomy)
2. อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป

3. อายุน้อยกว่า 60 ปี และไม่มีประจำเดือนอย่างน้อย 12 เดือน โดยเป็นการหมดประจำเดือนตามธรรมชาติ และไม่มีประวัติได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของรังไข่ เช่น ยาเคมีบำบัด ยา tamoxifen, ยา toremifene หรือการทำ ovarian function suppression ร่วมกับมีระดับค่า FSH, และ estradiol ในเลือดอยู่ในเกณฑ์วัยหมดประจำเดือน

4. ถ้าได้รับยา tamoxifen ยา toremifene และมีอายุต่ำกว่า 60 ปี จะต้องมียกระดับค่า FSH, และ estradiol ในเลือดอยู่ในเกณฑ์วัยหมดประจำเดือน

Appendix 2 รายละเอียดของ adjuvant endocrine therapy in early breast cancer

1. Tamoxifen

เป็นยาต้านฮอร์โมนที่มีประสิทธิภาพและสามารถลดการกลับเป็นซ้ำได้ใน HR positive tumors ทั้ง premenopausal women หรือ postmenopausal women ข้อมูลล่าสุดจาก meta-analysis โดย EBCCTG 2005⁹ พบว่าการใช้ tamoxifen เป็นเวลา 5 ปี ลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 34 ไม่ว่าจะอายุมากกว่าหรือน้อยกว่า 50 ปี และ tamoxifen ยังสามารถลดการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 11.8 และลดอัตราการตายได้ร้อยละ 9.2 นอกจากนี้ยังมี carry over effect คือผลในการลดการกลับเป็นซ้ำยังคงอยู่และเพิ่มขึ้นหลังจากหยุดยาไปแล้ว ดังนั้น tamoxifen 5 ปี จึงถือว่าการรักษามาตรฐานที่สามารถพิจารณาให้ได้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ นอกจากลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมแล้ว tamoxifen ยังลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมอีกข้าง (contralateral breast cancer) ได้อย่างมี

นัยสำคัญอีกด้วย¹⁰

สำหรับผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ tamoxifen 5 ปี คือ เพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิด thromboembolic events และเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก ทำให้ผู้ป่วยบางรายอาจไม่เหมาะสมที่จะใช้ยาตัวนี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหรือมีประวัติเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก เป็นต้น

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 ปีหลังจากที่ได้รับ tamoxifen โดยค่า recurrence rate ratio (RR) เท่ากับ 0.90 ในช่วงปีที่ 5-9 และ RR เท่ากับ 0.75 ในช่วงหลังจากปีที่ 9 และอัตราการกลับเป็นซ้ำในช่วงปีที่ 5-14 ในกลุ่มที่ได้ tamoxifen 10 ปี เท่ากับร้อยละ 21.2 และร้อยละ 25.1 ในกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen 5 ปี และอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมในช่วงปีที่ 5-14 เท่ากับร้อยละ 12.2 ในกลุ่มที่ได้ tamoxifen 10 ปี และร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen 5 ปี (กลุ่มที่ได้ tamoxifen 10 ปี จะลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 2.8) สำหรับผลข้างเคียงที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือนจากการได้ tamoxifen 10 ปี ได้แก่ pulmonary embolism และ มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก (เกิดขึ้นร้อยละ 3.1 ในกลุ่มที่ได้ tamoxifen

10 ปี และร้อยละ 1.6 ในกลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปี) ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดมากกว่ากลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹

2. OFS (Ovarian Function Suppression)

ข้อมูลจาก EBCTCG พบว่าการทำ Ovarian function suppression (OFS) ไม่ว่าจะเป็น surgery, radiotherapy หรือใช้ยากลุ่ม LHRH antagonist ในผู้ป่วยที่เป็น HR+ breast cancer สามารถลดการกลับเป็นซ้ำ และการเสียชีวิตที่ 15 ปีได้อย่างมีนัยสำคัญ เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทำ โดยลดการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 4.2 และลดการเสียชีวิตได้ร้อยละ 2.7 แต่จากการศึกษา SOFT ในผู้ป่วยที่เป็น HR+ breast cancer และผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือน เมื่อติดตามผลการรักษาจนถึง 67 เดือนพบว่า OFS ด้วยการผ่าตัดการฉายแสงหรือการใช้ยา GnRH agonist ร่วมกับ tamoxifen หรือ Als เทียบกับ tamoxifen อย่างเดียว เป็นระยะเวลา 5 ปี ถึงแม้ว่าจะไม่สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกทั้งหมด แต่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด และผู้ที่อายุน้อยกว่า 35 ปี มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมและอัตราการเสียชีวิตที่ลดลง ในกลุ่มที่ได้ยา OFS ร่วมกับ Als อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (SOFT study + combine study) สำหรับผลข้างเคียง พบว่า OFS ร่วมกับ tamoxifen หรือ Als มีรายงานอาการของ hot flushes, sweating, decreased libido, vaginal dryness, insomnia, depression, musculoskeletal

symptoms, hypertension, glucose intolerance (diabetes) ที่มากกว่าการใช้ยา tamoxifen อย่างเดียว¹¹

3. GnRH analog ร่วมกับ tamoxifen/ หรือ Als

ข้อมูลจากการศึกษาระยะที่ 3 (SOFT) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกลุ่มที่มี estrogen receptor เป็นบวก (ส่วนมากเป็นกลุ่ม premenopausal) และมีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูงซึ่งจะได้รับ adjuvant chemotherapy (ได้แก่ มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้/ขนาดก้อนโต/grade 3/lymphovascular invasion/ อายุน้อยกว่า 35 ปี และ/หรือ high risk of recurrence จากการส่งตรวจ genomic) โดยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดโดยระยะเวลาการรักษาทั้งหมดคือ 5 ปี

เมื่อติดตามผลการศึกษาจนถึง 8 ปี แสดงให้เห็นว่าการเพิ่ม GnRH analog เข้าไปกับ tamoxifen จะให้ประสิทธิภาพดีกว่าในเรื่องของ 8 year disease-free survival (8 year DFS) เทียบกับการใช้ tamoxifen เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 83 ในกลุ่มที่ได้ GnRH analog + tamoxifen เทียบกับ ร้อยละ 79 ในกลุ่มที่ได้ tamoxifen อย่างเดียว; HR 0.76, 95%CI 0.62-0.93) และ 8 year DFS ในกลุ่มที่ได้ GnRH analog + exemestane เท่ากับร้อยละ 86 เทียบกับ ร้อยละ 79 ในกลุ่มที่ได้ tamoxifen อย่างเดียว (HR 0.65, 95%CI 0.53-0.81) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ GnRH analog + tamoxifen จะมีอัตราการรอดชีพมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tamoxifen เพียงอย่างเดียวเล็กน้อย แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 93.3 เทียบกับ ร้อยละ 91.5; HR 0.67, 95%CI 0.48-0.92) แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ GnRH analog + exemestane มีอัตราการรอดชีพสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ tamoxifen อย่าง

เดียวเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 92.1) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.85, 95%CI 0.62-1.15)¹¹⁻¹²

4. Als

มีข้อบ่งชี้เฉพาะผู้ป่วย postmenopausal women เท่านั้น มี 3 วิธีในการใช้ adjuvant Als ดังต่อไปนี้

- Als 5 ปี (ทดแทน tamoxifen) มีการศึกษา 2 การศึกษาคือ ATAC study¹³ เปรียบเทียบการใช้ anastrozole 5 ปี กับกลุ่มที่ใช้ tamoxifen 5 ปี เมื่อติดตามผลการศึกษาจนถึงที่ 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 1-98¹⁴ ในการศึกษานี้มีกลุ่มที่ใช้ tamoxifen 5 ปีเป็นกลุ่มควบคุมและมีกลุ่มที่ใช้ letrozole 5 ปี พบว่าเมื่อติดตามการศึกษาที่ 76 เดือน กลุ่มที่ได้รับ letrozole 5 ปี มี DFS ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน โดยมี HR = 0.88 ข้อมูลล่าสุดเมื่อติดตามนาน 8.7 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับ letrozole 5 ปี มี DFS และ overall survival ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี HR = 0.82 และ HR = 0.79 ตามลำดับ¹⁵

- Sequential treatment วิธีนี้คือให้ยาตัวใดตัวหนึ่งก่อนในช่วง 2-3 ปีแรกแล้วสลับมาเป็นยาอีกชนิดหนึ่งจนครบ 5 ปี มีสองวิธีย่อย คือ

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

การศึกษาสำคัญที่เปรียบเทียบการใช้ลักษณะนี้เทียบกับการใช้ AIs ตลอด 5 ปีที่เริ่มสู่มผู้ป่วยตั้งแต่ตอนเริ่มต้นคือ 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 อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์จำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีหรือไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง พบว่าถ้าเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง อัตราการกลับเป็นซ้ำไม่มีความแตกต่างกันมากนัก แต่ถ้าเป็นกลุ่มที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 2 ปีแรก 4.7% เทียบกับ 7.9% และที่ 5 ปี อยู่ที่ 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 study¹⁶ ซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับ exemestane ซึ่งเป็น steroidal AI ตลอด 5 ปี กับอีกกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen ก่อน ผลการศึกษาที่ 5 ปีพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ DFS โดยมี HR = 0.97 และ overall survival โดยมี HR = 1.0

- AIs ก่อน 2-3 ปีจากนั้นกลับมาเป็น tamoxifen จนครบ 5 ปี มีเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาถึงวิธีนี้คือ BIG 1-98 study พบว่าเมื่อเทียบกับการให้ letrozole ตลอด 5 ปี การใช้ letrozole ก่อน 2 ปี แล้วกลับมาเป็น tamoxifen จนครบ 5 ปี

ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ DFS, OS และ TTDR และเมื่อดูอัตราการกลับเป็นซ้ำทั้งที่ 2 และ 5 ปี ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่มีหรือไม่มีการแพร่กระจายมายังต่อมน้ำเหลืองก็ไม่พบความแตกต่างเช่นเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตาม เป็นเพียงการศึกษาเดียวเท่านั้นที่ตอบคำถามนี้

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

การศึกษาสำคัญคือ MA 17¹⁷ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen 5 ปีซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มควบคุมกับกลุ่มศึกษาคือได้รับยา tamoxifen 5 ปี แล้วตามด้วย 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 สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับการไม่ให้ตามข้อมูลของ EBCTCG¹⁸ โดยมีประโยชน์มากในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปีเทียบกับกลุ่มที่อายุ 50-69 ปี และมีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยสูงอายุ โดยในกลุ่มอายุน้อยกว่า 50 ปีการให้เคมีบำบัดที่เป็น polychemotherapy สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและลดการเสียชีวิตได้ร้อยละ 12.3 และร้อยละ 10 ที่ 15 ปี ในขณะที่ลดการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตได้ร้อยละ 4.1 และร้อยละ 3 ในผู้ป่วยอายุ 50-69 ปี แต่ประโยชน์นี้จะได้มากขึ้นในกรณีที่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ติดหรือติดตัว

รับทางฮอร์โมนน้อย (ER poor disease) ซึ่งการใช้เคมีบำบัดลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิตได้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 9.6 และร้อยละ 4.9 ตามลำดับในผู้ป่วยอายุ 50-69 ปี

ล่าสุดมีข้อมูล meta-analysis ของการใช้ adjuvant polychemotherapy ในผู้ป่วย ER poor breast cancer พบว่าการใช้ยาเคมีซึ่งเป็น non-taxane chemotherapy 6 รอบการรักษา สามารถลดการกลับเป็นซ้ำ ลดอัตราการตายจากทั้งมะเร็งเต้านมและอัตราการตายจากสาเหตุอื่นได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับการไม่ได้ให้โดยประโยชน์ที่ได้ไม่ได้ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 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 และร้อยละ 6 ตามลำดับ

ยาสูตร CMF x 6 รอบนั้นมีข้อมูลชัดเจนว่าลดการกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่าการไม่ให้เคมีหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ¹⁹ ส่วนสูตรยาเคมีบำบัดที่มี anthracyclines เป็นส่วนประกอบ ถ้าใช้ doxorubicin คือการใช้สูตร CEF x 6 รอบนั้นดีกว่า CMF x 6 รอบ¹⁹ สำหรับสูตรยาที่นิยมใช้เนื่องจากมี anthracyclines เป็นส่วนประกอบและให้ง่ายกว่า CEF นั้นคือ FAC แต่อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบโดยตรงว่าประสิทธิภาพเท่ากันหรือไม่

ข้อมูลของยากลับใหม่ที่มี taxanes เป็นส่วนประกอบ ส่วนใหญ่ของการศึกษาทำในผู้ป่วยที่มีระยะของโรคลุกลามคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง นอกจากนี้ข้อมูลของการใช้ paclitaxel เป็นส่วนหนึ่งในการรักษาพบว่าเมื่อมีการรวบรวม

ข้อมูลจาก 2 การศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ติดตัวรับฮอร์โมน (ER positive) และไม่ติดตัวรับ HER 2 (HER2 negative) ไม่ได้ประโยชน์จากการเพิ่มยา paclitaxel เข้าไป²⁰⁻²¹ มีข้อมูลล่าสุดที่เป็น meta-analysis ของการใช้ docetaxel เป็นส่วนประกอบเทียบกับเคมีบำบัดสูตรที่ไม่มี docetaxel เป็นส่วนประกอบ มีการศึกษาทั้งหมด 12 การศึกษา²² ผู้ป่วย 20,468 ราย มีทั้งการศึกษาที่ทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและการศึกษาที่มีทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง พบว่าเคมีบำบัดที่มี docetaxel เป็นส่วนประกอบนั้นเพิ่ม DFS และ OS ได้อย่างมีนัยสำคัญ HR ที่ 0.82 และ 0.82 ตามลำดับ ในแง่ของ subgroup analysis พบว่าผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นอายุมากกว่าหรือน้อยกว่า 50 ปี ติดหรือไม่ติดตัวรับทางฮอร์โมน เป็นกลุ่ม triple negative ติด HER2 หรือไม่ติด HER2 นั้นได้ประโยชน์ทั้ง DFS และ OS อย่างมีนัยสำคัญไม่แตกต่างกัน แต่ในแง่ของการมีหรือไม่มีต่อมน้ำเหลืองพบว่าประโยชน์ที่ได้ในแง่ของ OS นั้น มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เท่านั้น

Appendix 4 สูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่แนะนำให้ใช้

1. classical CMF x 6 cycles²³		
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 4²⁴		
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 6²⁵		
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 12²⁶		
AC x 4	ตามขนาดและระยะเวลาที่ได้กล่าวในข้อ 2 จากนั้นตามด้วย	
Paclitaxel	80 mg/m ² D1 ทุกสัปดาห์	12 สัปดาห์
6. AC x 4 then D x 4²⁷		
AC x 4	ตามขนาดและระยะเวลาที่ได้กล่าวในข้อ 2 จากนั้นตามด้วย	
Docetaxel	100 mg/m ² D1 ทุก 21 วัน	4 รอบ
7. FEC x 3 then D x 3²⁷		
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 4²⁸		
Docetaxel	75 mg/m ² D1	
Cyclophosphamide	600 mg/m ² D1 ทุก 21 วัน	4 รอบ

Appendix 5 รายละเอียดของ adjuvant anti-HER2 therapy

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่มี HER2-overexpression หากมีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy แนะนำให้การรักษาด้วย anti HER2 (trastuzumab) ควบคู่ไปด้วย โดย trastuzumab จะให้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1 ปี ซึ่งประโยชน์จากการให้ trastuzumab ควบคู่ไปกับ adjuvant chemotherapy อ้างอิงจาก meta-analysis ปี 2012 รวบรวม 8 การศึกษาหลักๆ (จำนวนผู้ป่วยประมาณ 12,000 ราย)²⁹ เปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy + trastuzumab เทียบกับ adjuvant chemotherapy เพียงอย่างเดียว ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant chemotherapy + trastuzumab (adjuvant trastuzumab x 12 เดือน) มีระยะเวลาการรอดชีพที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant chemotherapy เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.67, 95%CI 0.57-0.8) และประโยชน์ของการมีระยะเวลาการรอดชีพที่ยาวนานกว่าจะพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant chemotherapy ควบคู่ไปกับ trastuzumab (concurrent approach) (HR 0.64, 95%CI 0.53-0.76) แต่ระยะเวลาการรอดชีพจะไม่ชัดเจนหากได้รับแบบ sequential treatment (ให้ adjuvant chemotherapy แล้วค่อยตามด้วย trastuzumab) (HR 0.85, 95%CI 0.43-1.67)

นอกจากนี้ยังมีอีก 2 การศึกษาใหญ่ ยืนยันประสิทธิผลของ adjuvant trastuzumab เมื่อให้ร่วมกับ adjuvant chemotherapy ได้แก่ the combined analysis of the North Central Cancer Treatment Group N9831 trial และ the National Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 clinical trial³⁰⁻³¹ โดยระยะเวลาติดตามผลการรักษาประมาณ 8.4 ปี

พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant trastuzumab จะมีอัตราการรอดชีพที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 34 (OS, HR 0.63, 95%CI 0.54-0.73) และอัตราการปลอดโรคเพิ่มขึ้นร้อยละ 40% (DFS, HR 0.60, 95%CI 0.53-0.68) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลการได้ adjuvant dual anti-HER2 therapy (ยา anti-HER2 สองชนิดร่วมกัน) อ้างอิงจากการศึกษาในระยะที่ 3 (APHINITY trial)³² รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER2-overexpression ที่มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ หรือไม่มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้แต่มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูงเข้าร่วมในการศึกษานี้ โดยผู้ได้รับ adjuvant chemotherapy + trastuzumab + pertuzumab เทียบกับ adjuvant chemotherapy + trastuzumab โดยเมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 6 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ dual anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab) จะมีอัตราการปลอดโรคที่ 6 ปีสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6 year invasive DFS; 91% เทียบกับ 88%; HR 0.76, 95%CI 0.64-0.91) แต่อัตราการรอดชีพที่ 6 ปีไม่แตกต่างกันทั้งกลุ่ม (6 year OS; 95% vs 94%) สำหรับผลข้างเคียงพบว่ากลุ่มที่ได้รับ dual anti-HER2 therapy จะมีผลข้างเคียง grade 3 ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้ adjuvant trastuzumab อย่างเดียว (ร้อยละ 64 เทียบกับร้อยละ 57) ได้แก่ ท้องเสีย/ซีด/เม็ดเลือดขาวต่ำ แต่อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มในด้านผลข้างเคียงต่อหัวใจ (primary cardiac side effects) โดยพบน้อยกว่าร้อยละ 1

นอกจากนี้ในปัจจุบัน FDA ได้อนุมัติการใช้ trastuzumab และ pertuzumab ในรูปแบบฉีดชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous form) โดยอ้างอิงจากการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิผลด้าน pathologic complete response rates ในผู้ป่วย

มะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant โดยผลไม่แตกต่างกันระหว่างรูปแบบฉีดชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous form) กับแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ แต่อย่างไรก็ตาม ยาในรูปแบบฉีดทางหลอดเลือด

เลือดดำยังคงเป็นการรักษาหลักทั้งในมะเร็งเต้านมชนิด HER2-overexpression ระยะต้น และระยะลุกลาม ส่วนยาในรูปแบบฉีดชั้นไขมันใต้ผิวหนังเป็นอีกหนึ่งในทางเลือกสำหรับการรักษา³³

Appendix 6 สูตรยาเคมีบำบัด และยา anti-HER2 มาตรฐานที่แนะนำให้ใช้

1. AC → weekly T + trastuzumab		
Doxorubicin	60 mg/m ² D1	
Cyclophosphamide	600 mg/m ² D1 ทุก 21 วัน	4 รอบ
Followed by: Paclitaxel	80 mg/m ² IV 1 ชั่วโมง ทุกสัปดาห์	12 สัปดาห์
Trastuzumab (เริ่มพร้อม paclitaxel)	Loading (ครั้งแรก) 4 mg/kg, และ 2 mg/kg ในครั้งต่อไป (ทุกสัปดาห์) x 12สัปดาห์	หลังจากได้ครบ 12 สัปดาห์แล้ว อาจพิจารณาให้ขนาดยาเป็น 6 mg/kg จนครบ 1 ปี
2. AC → T q 3 weeks + trastuzumab		
Doxorubicin	60 mg/m ² D1	
Cyclophosphamide	600 mg/m ² D1 ทุก 21 วัน	4 รอบ
Followed by: Paclitaxel	175 mg/m ² IV. 3 ชั่วโมง ทุก 3 สัปดาห์	4 รอบ
Trastuzumab (เริ่มพร้อม paclitaxel)	Loading (ครั้งแรก) 8 mg/kg, และ 6 mg/kg ในครั้งต่อไป ทุก 3 สัปดาห์	1 ปี
3. TC + trastuzumab		
Docetaxel	75 mg/m ² D1	
Cyclophosphamide	600 mg/m ² D1 ทุก 21 วัน	4 รอบ
Trastuzumab	Loading (ครั้งแรก) 8 mg/kg, และ 6 mg/kg ในครั้งต่อไป ทุก 3 สัปดาห์ หรือ Loading (ครั้งแรก) 4 mg/kg, และ 2 mg/kg IV ทุกสัปดาห์ x 11 สัปดาห์, และต่อด้วย 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 1 ปี	1 ปี

4. TCH		
Docetaxel	75 mg/m ² D1	
Carboplatin	AUC 5-6 IV D1 ทุก 3 สัปดาห์	6 รอบ
Trastuzumab	Loading (ครั้งแรก) 8 mg/kg, และ 6 mg/kg ในครั้งต่อไป ทุก 3 สัปดาห์ หรือ Loading (ครั้งแรก) 4 mg/kg, และ 2 mg/kg IV ทุกสัปดาห์ x 17 สัปดาห์, และต่อด้วย 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 1 ปี	1 ปี
5. Paclitaxel + trastuzumab		
Paclitaxel	80 mg/m ² D1 ทุกสัปดาห์	12 สัปดาห์
Trastuzumab	Loading (ครั้งแรก) 4 mg/kg, และ 2 mg/kg IV ทุกสัปดาห์ x 11 สัปดาห์, และต่อด้วย 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 1 ปี	1 ปี

หมายเหตุ: dual anti-HER2 = เพิ่ม pertuzumab ขนาด 840 mg IV D1 (loading), จากนั้น 420 mg IV D1 ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 1 ปี

เอกสารอ้างอิง

1. Yu B, Douglas N, Ferin MJ, et al. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2010;116:2099-2105.
2. Leyland-Jones B, Regan M, Bouzyk M, et al. Outcome according to CYP2D6 genotype among postmenopausal women with endocrine- responsive early invasive breast cancer randomized in the BIG 1-98 trial [abstract]. *Cancer Res* 2010; 70(24 Suppl):Abstract S1-8.
3. Rae J, Drury S, Hayes D, et al. Lack of correlation between gene variants in tamoxifen metabolizing enzymes with primary endpoints in the ATAC trial [abstract]. *Cancer Res* 2010; 70(24 Suppl):Abstract S1-7.
4. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1346-1366
5. Dowsett M, Nielsen T, 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; 103:1656-1664.
6. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206–2223.
7. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guideline Version 5.2021: Invasive Breast Cancer.

8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30: 194-1220.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
10. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five year 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.
11. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant Ovarian Suppression premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436-446.
12. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:107-18.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Rea D, Hasenburt 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*.
17. 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.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Laporte S, et al. *SABCS 2009*; abstr 605.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD006243.
30. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, 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.
31. Chumsri S, Li Z, Serie DJ, et al. Incidence of Late Relapses in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab: Combined Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2019; 37:3425.
32. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol* 2021; 39:1448.
33. Trastuzumab and hyaluronidase-oysk injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761106s000lbl.pdf (Accessed on August 06, 2019).

แนวทางการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย Guideline for adjuvant systemic therapy in recurrent/stage IV disease

หฤทัย สุวรรณรักษ์

มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (Metastatic breast cancer) หรือมะเร็งเต้านมระยะที่ 4 หมายถึงมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะส่วนอื่นในร่างกายรวมทั้งต่อมน้ำเหลืองในบริเวณที่ไกลจากเต้านม อวัยวะที่มักพบการแพร่กระจายของมะเร็งเต้านม ได้แก่ ปอด กระดูก ตับ และสมอง มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายสามารถพบได้ทั้งผู้ป่วยรายใหม่ (de novo) และ การกลับเป็นซ้ำหรือการกำเริบของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เคยได้รับการรักษาครบแล้ว (recurrent) รวมทั้งมะเร็งระยะลุกลาม (advanced) ที่เกิดขึ้นภายหลังจากที่เป็นมะเร็งแล้วระยะหนึ่ง และการรักษาที่ได้รับไม่สามารถ

หยุดยั้งการเจริญของมะเร็งได้อีกต่อไป แนวทางการรักษา นี้ อ้างอิงตามแนวทางการรักษาสากล ได้แก่ NCCN guideline v.2 2022 และ AGO recommendation 2020 เป้าหมายของการรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย มักเป็นเรื่องของการลดขนาดก้อนมะเร็งให้เล็กลง หรือชะลอการแพร่กระจายหรือลุกลาม ช่วยบรรเทาอาการเจ็บป่วยและทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี การรักษาจึงมักใช้ยามากกว่าหนึ่งตัวและอาจมีการหยุดหรือเปลี่ยนยาตามการประเมินเป็นระยะ ๆ เช่น เมื่อพบว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาแล้วหรือมีอาการข้างเคียงที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

รูปที่ 1:

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.022
Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

RECURRENT/STAGE IV (M1) DISEASE

CLINICAL STAGE	WORKUP ^a
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 5px;"> Stage IV (M1) or Recurrent </div> <div style="font-size: 2em; margin-right: 5px;">}</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> • History and physical exam • Discuss goals of therapy, adopt shared decision-making, and document course of care • CBC • Comprehensive metabolic panel, including liver function tests and alkaline phosphatase • Imaging for systemic staging: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Chest diagnostic CT ± contrast ▶ Abdominal ± pelvic diagnostic CT with contrast or MRI with contrast ▶ Brain MRI with contrast if suspicious CNS symptoms ▶ Spine MRI with contrast if back pain or symptoms of cord compression ▶ Bone scan or sodium fluoride PET/CT^{ss} (category 2B) ▶ FDG PET/CT^{tt} (optional) ▶ X-rays of symptomatic bones and long and weight-bearing bones abnormal on bone scan • Biomarker testing: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Biopsy of at least first recurrence of disease (consider re-biopsy if progression) ▶ Evaluation of ER/PR and HER2 status^{ddd,eee} ▶ Comprehensive germline and somatic profiling to identify candidates for additional targeted therapies, see Additional Targeted Therapies and Associated Biomarker Testing for Recurrent or Stage IV (M1) Disease (BINV-R) • Genetic counseling if patient is at risk^e for hereditary breast cancer • Assess for distress^g

[See Treatment of Local and Regional Recurrence \(BINV-19\)](#)
and
Supportive care^{fff}

[See Systemic Treatment of Recurrent Unresectable \(local or regional\) or Stage IV \(M1\) \(BINV-20\)^{ggg}](#)
and
Supportive care^{fff}

a Depend on hospital facilities

ss Bone scan or sodium fluoride PET/CT may not be needed if FDG PET/CT is performed and clearly indicated bone metastasis, on both the PET and CT component

tt FDG PET/CT can be performed at the same time as diagnostic CT. FDG PET/CT is most helpful in situations where standard staging studies are equivocal or suspicious. FDG PET/CT may also be helpful in identifying unsuspected regional nodal disease and/or distant metastases when used in addition to standard staging studies.

ddd False-negative ER/PR determinations occur, and there may be discordance between the ER/PR determination between the primary and metastatic tumor(s). Therefore, endocrine therapy with its low attendant toxicity may be considered in patients with non-visceral or asymptomatic visceral tumors, especially in patients with clinical characteristics predicting for a hormone receptor-positive tumor (eg. long disease-free interval, limited sites of recurrence, indolent disease, older age)

eee In clinical situations where a biopsy cannot safely be obtained but the clinical evidence is strongly supportive of recurrence, treatment may commence based on the ER/PR/HER2 status of the primary tumor Since ER/PR and HER2 status can change with treatment and metastatic progression, it may be appropriate to consider repeat testing on new samples in these scenarios if management will change.

การรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายตาม แนวทางการรักษาสากล จะพิจารณาเลือกยาตาม ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเซลล์มะเร็ง และเน้นการ รักษาแบบ systemic therapy มากกว่าการผ่าตัดหรือ การใช้รังสีรักษา จึงแนะนำให้ทำการตรวจประเมิน ลักษณะตัวรับฮอร์โมนบนผิวเซลล์มะเร็ง (ER/PR status) และ HER2 (HER2 status) ที่ metastatic site เพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกยาให้เหมาะสม โดย

แบ่งลักษณะของมะเร็งเต้านมได้เป็น 4 แบบ คือ

กรณี ER/PR positive, HER2 negative

หากมี visceral crisis ให้พิจารณาการรักษา systemic therapy ด้วยยาดังระบุใน รูปที่ 2

หากไม่มี visceral crisis ให้พิจารณาการ รักษาด้วย endocrine therapy ดังรูปที่ 3 โดยเลือก ยาให้เหมาะกับ menopausal status

รูปที่ 2: Systemic therapy regimens for recurrent or stage IV (M1) disease

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^{a,b,c}

HER2-Negative		
<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anthracyclines <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin ▶ Liposomal doxorubicin • Taxanes <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel • Anti-metabolites <ul style="list-style-type: none"> ▶ Capecitabine ▶ Gemcitabine • Microtubule inhibitors <ul style="list-style-type: none"> ▶ Vinorelbine ▶ Eribulin ▶ Sacituzumab govitecan-hziy (for TNBC)^d 	<ul style="list-style-type: none"> • For germline <i>BRCA1/2</i> mutations^e see additional targeted therapy options (BINV-R)^e • Platinum (for TNBC and germline <i>BRCA1/2</i> mutation)^g <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin ▶ Cisplatin • For PD-L1–positive TNBC see additional targeted therapy options (BINV-R)^f 	<p>Other Recommended Regimens^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide • Docetaxel • Albumin-bound paclitaxel • Epirubicin • Ixabepilone <p>Useful in Certain Circumstances^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) • Docetaxel/capecitabine • GT (gemcitabine/paclitaxel) • Gemcitabine/carboplatin • Carboplatin + paclitaxel or albumin-bound paclitaxel

^a Alternative taxanes (ie, docetaxel, paclitaxel, albumin-bound paclitaxel) may be substituted for select patients due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of albumin-bound paclitaxel should not exceed 125 mg/m².

^b Consider scalp cooling to reduce incidence of chemotherapy-induced alopecia for patients receiving chemotherapy. Results may be less effective with anthracycline-containing regimens.

^c For treatment of brain metastases, see [NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#).

^d For adult patients with metastatic TNBC who received at least two prior therapies, with at least one line for metastatic disease.

[HER2-Positive Disease, see BINV-Q \(2 of 8\)](#)

^e Assess for germline *BRCA1/2* mutations in all patients with recurrent or metastatic breast cancer to identify candidates for PARP inhibitor therapy. ^f See [Additional Targeted Therapies and Associated Biomarker Testing for Recurrent or Stage IV \(M1\) Disease \(BINV-R\)](#).

^g Sequential single agents are preferred, but chemotherapy combinations may be used in select patients with high tumor burden, rapidly progressing disease, and visceral crisis.

รูปที่ 3: Systemic therapy for ER/PR positive recurrent or stage IV (M1) disease

SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression	HER2-Positive and Postmenopausal ^{i,j,k} or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression
<p>Preferred Regimens</p> <p>First-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) (category 1)^b Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1)^c + non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)^c Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) (category 1)^d <p>Preferred Regimens</p> <p>Second- and Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1)^{d,e} For <i>PIK3CA</i>-mutated tumors, see additional targeted therapy options (see BINV-R)^{e,f} Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)^g 	<p>Other Recommended Regimens</p> <p>First- and Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Selective ER down-regulator <ul style="list-style-type: none"> Fulvestrant^c Non-steroidal aromatase inhibitor <ul style="list-style-type: none"> Anastrozole Letrozole Selective estrogen receptors modulator <ul style="list-style-type: none"> Tamoxifen Steroidal aromatase inactivator <ul style="list-style-type: none"> Exemestane <p>Useful in Certain Circumstances^f</p> <p>Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Megestrol acetate Estradiol Abemaciclib^{e,h}
	<ul style="list-style-type: none"> Aromatase inhibitor ± trastuzumab Aromatase inhibitor ± lapatinib Aromatase inhibitor ± lapatinib + trastuzumab Fulvestrant ± trastuzumab Tamoxifen ± trastuzumab

^a Baseline assessment of bone density recommended for patients receiving an aromatase inhibitor who are at risk of osteoporosis (eg, age >65, family history, chronic steroids).
^b In phase 3 randomized controlled trials, ribociclib + endocrine therapy has shown overall survival benefit in the first-line setting.
^c A single study (S0226) in patients with HR-positive breast cancer and no prior chemotherapy, biological therapy, or endocrine therapy for metastatic disease demonstrated that the addition of fulvestrant to anastrozole resulted in prolongation of time to progression and overall survival. Subsequent analysis suggested that patients without prior adjuvant tamoxifen and more than 10 years since diagnosis experienced the greatest benefit. Two studies with similar design (FACT and SOFEA) demonstrated no advantage in time to progression with the addition of fulvestrant to anastrozole.
^d In phase 3 randomized controlled trials, fulvestrant in combination with a CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, and ribociclib) has shown overall survival benefit in the second-line setting.
^e If there is disease progression while on a CDK4/6 inhibitor, there are limited data to support the use of another CDK4/6 inhibitor. If there is progression while on a PI3K inhibitor, there are limited data to support another line of therapy with a PI3K-containing regimen. If there is disease progression while on an everolimus-containing regimen, there are no data to support an additional line of therapy with another everolimus regimen.
^f See [Additional Targeted Therapies and Associated Biomarker Testing for Recurrent or Stage IV \(M1\) Disease \(BINV-R\)](#).
^g A combination of exemestane with everolimus can be considered for patients who meet the eligibility criteria for BOLERO-2 (progressed within 12 mo or on non-steroidal aromatase inhibitor).
^h Indicated after progression on prior endocrine therapy and prior chemotherapy in the metastatic setting.
ⁱ An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.
^j Trastuzumab and hyaluronidase-oyx injection for subcutaneous use may be substituted for trastuzumab. It has different dosage and administration instructions compared to intravenous trastuzumab. Do not substitute trastuzumab and hyaluronidase-oyx for or with ado-trastuzumab emtansine or fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.
^k If treatment was initiated with chemotherapy and trastuzumab + pertuzumab, and the chemotherapy was stopped, endocrine therapy may be added to trastuzumab + pertuzumab.

หากโรคแพร่กระจายระหว่างได้รับ endocrine therapy ให้พิจารณาเปลี่ยน endocrine therapy ชนิดอื่นในรูปที่ 3 และหากโรคมีการลุกลามอีก แนะนำให้พิจารณา systemic therapy ตามรูปที่ 2 และ/หรือ การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care/palliative care)

กรณี ER/PR positive, HER2 positive

แนะนำให้ Anti-HER2 ต่อไปนี้ จนกระทั่ง โรคกำเริบหรือลุกลาม (รูปที่ 4)

- Pertuzumab + Trastuzumab + Taxane (พิจารณาเป็นยาขนานแรก)* หรือ
- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) หรือ
- Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki** หรือ
- Trastuzumab + Chemotherapy*** หรือใช้ Endocrine therapy**** ร่วมกับ

HER2 targeted therapy

*หากรักษาด้วย chemotherapy + trastuzumab + pertuzumab แล้วจำเป็นต้องมีการหยุดยา chemotherapy สามารถใช้ endocrine therapy ร่วมกับ trastuzumab + pertuzumab ได้

**แนะนำให้เป็น 3rd line หรือ later line แต่เป็นข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีภาวะ pneumonitis หรือ interstitial lung disease (ILD)

*** trastuzumab หากให้ร่วมกับ anthracycline อาจเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ anthracycline ควบคู่กับ trastuzumab + pertuzumab

****หากเคยได้รับ endocrine therapy มาก่อนแล้วในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ให้พิจารณาเปลี่ยน endocrine therapy ตัวอื่นดังในตารางข้างต้น

หากโรคเกิดการกำเริบหรือลุกลาม การพิจารณาเลือกการรักษาถัดไปขึ้นอยู่กับยาที่ผู้ป่วยเคยได้รับก่อนหน้านี้กล่าวคือ:

- ถ้าผู้ป่วย progress จาก 1st line endocrine therapy ให้พิจารณา endocrine therapy ชนิดอื่น โดยให้ร่วมหรือไม่ร่วมกับ HER2 targeted therapy หรือพิจารณาให้ systemic therapy ชนิดอื่นตามรูปที่ 2 ร่วมกับ HER2 targeted therapy*****

• ถ้าผู้ป่วย progress จาก systemic therapy ตามรูปที่ 2 ร่วมกับ HER2 targeted therapy ให้พิจารณา systemic therapy ชนิดอื่นตามรูปที่ 2 และ HER2 targeted therapy ชนิดอื่น****

****หากเคยได้รับยา chemotherapy + trastuzumab โดยยังไม่เคยได้รับ pertuzumab มาก่อน อาจพิจารณาให้ trastuzumab + pertuzumab เป็นอีกหนึ่ง line ของการรักษา

อย่างไรก็ตาม ให้พิจารณาประโยชน์จากการรักษาเทียบกับผลข้างเคียงด้วย โดยอาจพิจารณา supportive care/ palliative care หากเป็นผลดีกับผู้ป่วยมากกว่า

กรณี ER/PR negative, HER2 positive

แนะนำให้ systemic therapy ตามรูปที่ 2 ร่วมกับ HER2 targeted therapy ตามรูปที่ 4 ดังนี้ จนกระทั่งโรคกำเริบหรือลุกลาม

- Pertuzumab + Trastuzumab + Taxane (พิจารณาเป็นยาขนานแรก)*

รูปที่ 4: HER2 targeted therapy

หรือ - Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)
 หรือ - Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkl**
 หรือ - Trastuzumab + Chemotherapy***
 หรือ - HER2 targeted therapy ตัวอื่น

ถ้ามีการลุกลามของโรคให้พิจารณาเปลี่ยน systemic therapy ชนิดอื่นตามรูปที่ 2 และ HER2 targeted therapy ชนิดอื่นตามรูปที่ 4 ****

อย่างไรก็ตาม ให้ชั่งน้ำหนักประโยชน์จากการรักษาเทียบกับผลข้างเคียงด้วย โดยอาจพิจารณา supportive care/palliative care หากเป็นผลดีกับผู้ป่วยมากกว่า

*หากรักษาด้วย chemotherapy + trastuzumab + pertuzumab แล้วจำเป็นต้องมีการหยุดยา chemotherapy สามารถใช้ endocrine therapy ร่วมกับ trastuzumab + pertuzumab ได้

**แนะนำให้เป็น 3rd line หรือ later line แต่เป็นข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีภาวะ pneumonitis หรือ interstitial lung disease (ILD)

*** trastuzumab หากให้ร่วมกับ anthracycline อาจเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ anthracycline ควบคู่กับ trastuzumab + pertuzumab



SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^h

HER2-Positive			
Setting	Regimen	NCCN Category of Preference	NCCN Category of Evidence
First line ⁱ	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel ^k	Preferred Regimen	1
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel ^k	Preferred Regimen	2A
Second line ^j	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkl ^{l,m}	Preferred Regimen	1
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) ^j	Other Recommended Regimen	2A
Third line and beyond (optimal sequence is not known)	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine ^{k,n}	Other Recommended Regimen ⁿ	1
	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine ^{k,o}	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin ^{k,o}	Other Recommended Regimen	2A
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib ^{k,o}	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + lapatinib ^{k,o} (without cytotoxic therapy)	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + other agents ^{k,o,p,q}	Other Recommended Regimen	2A
	Neratinib + capecitabine ^o	Other Recommended Regimen	2A
Margetuximab-cmkb + chemotherapy ^o (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)		Other Recommended Regimen	2A

Additional targeted therapy options (See BINV-R)

^h See additional considerations for those receiving systemic HER2-targeted therapy (BINV-Q.3 of 8).

ⁱ Maintenance trastuzumab/pertuzumab after response (with concurrent endocrine therapy if ER+ and HER2+ metastatic breast cancer).

^j Regimens may also be used as an option for third-line and beyond; the optimal sequence for third-line therapy and beyond is not known.

^k An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

^l Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkl may be considered in the first-line setting as an option for select patients (ie, those with rapid progression within 6 months of neoadjuvant or adjuvant therapy [12 months for pertuzumab-containing regimens]).

^m Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkl is contraindicated for patients with pneumonitis or interstitial lung disease (ILD).

ⁿ Tucatinib + trastuzumab + capecitabine is preferred in patients with both systemic and CNS progression in the third-line setting and beyond; and it may be given in the second-line setting.

^o Multiple lines of concurrent chemotherapy with anti-HER2 therapy (trastuzumab or a TKI) offer clinical benefit for recurrent unresectable HER2+ metastatic breast cancer and have been studied in phase 2 or 3 trials. Clinical experience suggests frequent clinical benefit for such treatment. However, there are no meaningful data for use of any of these regimens among patients previously treated with pertuzumab-based chemotherapy, ado-trastuzumab emtansine, fam-trastuzumab deruxtecan-nxkl, or trastuzumab/capecitabine/tucatinib regimens. Thus, the optimal sequence or true benefit of therapy is not known.

^p Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.

^q Trastuzumab may be safely combined with all non-anthracycline containing preferred and other single agents listed on BINV-Q (1 of 8) for recurrent or metastatic breast cancer.

****หากเคยได้รับยา chemotherapy + trastuzumab โดยยังไม่เคยได้รับ pertuzumab มาก่อน อาจพิจารณาให้ trastuzumab + pertuzumab เป็นอีกหนึ่ง line ของการรักษา

กรณี ER/PR negative, HER2 negative

แนะนำให้ systemic therapy ตามรูปที่ 2 หรือหากตรวจพบ biomarker อื่นๆ มีคำแนะนำเพิ่มเติมตามตารางที่ 1

แนวทางการประเมินการตอบสนองต่อการ

รักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งที่ได้รับยา systemic therapy และ/หรือ HER2 targeted therapy ควรใช้เกณฑ์การประเมินตาม RECIST 1.1 criteria* (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) ซึ่งจะประเมินโดยการวัดขนาดของก้อนเนื้องอกจากภาพถ่ายรังสีวินิจฉัย ได้แก่ CT scan (Computerized Tomog-

ตารางที่ 1: Additional targeted therapy and associated biomarker testing for recurrent or stage IV (M1) disease

Biomarker Associated with FDA — Approved Therapies					
Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection	FDA — Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
Any ^a	BRCA1 mutation BRCA2 mutation	Germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1 Category 1	Preferred Preferred
HR — positive/ HER2 — negative	PIK3CA mutation ^b	PCR (blood or tissue block if blood negative), molecular panel testing	Alpelisib ^c + fulvestrant	Category 1	Preferred second-line therapy
Triple negative	PD-L1 expression Threshold for positivity: ≥1% on tumor-infiltrating immune cells	IHC	Atezolisumab + albumin-bound paclitaxel	Category 1	First line therapy
Any	NTRK fusion	FISH, NGS, PCR (tissue block)	Larotrectinib Entrectinib	Category 2A Category 2A	Useful in certain circumstances ^d
Any	MSI-H/dMMR	IHC, PCR (tissue block)	Pembrolizumab	Category 2A	Useful in certain circumstances ^d

^a While olaparib and talazoparib are FDA indicated in HER2-negative disease, the panel supports use in any breast cancer subtype associated with germline BRCA1 or BRCA2 mutation
^b PIK3CA mutation testing can be done on tumor tissue or ctDNA in peripheral blood (liquid biopsy). If liquid biopsy is negative, tumor tissue testing is recommended
^c The safety of alpelisib in patients with Type 1 or uncontrolled Type 2 diabetes has not been established
^d When progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated as specified in NCCN

raphy), MRI (Magnetic Resonance Imaging) หรือ PET scan (Positron Emission Tomography) เป็นต้น โดยผลการประเมินมี 4 แบบดังนี้

- **Complete response (CR)** หมายถึง ไม่มีก้อนเนื้ออกเหลืออยู่ และต่อมหน้าเหลืองต้องมีขนาดของ short axis ไม่เกิน 10 มม.

- **Partial response (PR)** หมายถึง ผลรวมของเส้นผ่านศูนย์กลางของทุก target lesions** ลดลงจาก baseline อย่างน้อยร้อยละ 30

- **Progressive disease (PD)** หมายถึง ผลรวมของเส้นผ่านศูนย์กลางของทุก target lesions เพิ่มขึ้นจาก baseline อย่างน้อยร้อยละ 20 โดยที่ผลรวมขนาดของก้อนทุกก้อน ต้องมีการเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 5 มม. ด้วยหรือตรวจพบก้อนเนื้ออกใหม่

- **Stable disease (SD)** หมายถึง ผลรวมของเส้นผ่านศูนย์กลางของทุก target lesions ลดลงไม่ถึงเกณฑ์ที่จะประเมินว่า PR หรือผลรวมของเส้นผ่านศูนย์กลางของทุก target lesions เพิ่มขึ้นไม่ถึงเกณฑ์ที่จะประเมินว่า PD

ส่วนก้อนเนื้ออกอื่นที่ไม่ได้เป็น target lesion (non — target lesion***) จะมีการประเมินดังนี้

- **Complete response (CR)** หมายถึง ก้อนเนื้ออกหายไปหมด และค่าระดับ tumor marker กลับเป็นปกติ ขนาดต่อมหน้าเหลืองกลับสู่ขนาดของ non-pathological size คือเส้นผ่านศูนย์กลางด้าน short axis น้อยกว่า 10 มม.

- **Non CR/ Non PD** หมายถึง ยังคงเห็นก้อนเนื้ออกของ non-target lesion หรือระดับค่า tumor marker ยังคงสูงกว่าปกติ

- **Progressive disease (PD)** หมายถึง มี Unequivocal progression ของ non-target lesion ที่มีอยู่

**เมื่อมี measurable lesions (ก้อนที่ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง

กลางมากกว่า 10 มม. ขึ้นไป) มากกว่า 1 แห่ง ให้ทำการวัดขนาดของ lesions

ทั้งหมดและเลือกก้อนที่ดีที่สุดเพื่อใช้ในการติดตามเปรียบเทียบผลการรักษา โดยสามารถเลือกจากแต่ละอวัยวะได้มากที่สุด 2 ตำแหน่ง และจำนวนรวมของก้อนเนื้ออกจากทุกอวัยวะที่เลือกมา จะต้องไม่เกิน 5 ตำแหน่ง

***non-measurable lesion รวมถึง pathological lymph nodes ด้วย

นอกเหนือจากการประเมินตาม RECIST 1.1 criteria ด้วยภาพถ่ายรังสีวินิจฉัยแล้ว การสังเกตสภาวะหรืออาการของผู้ป่วย หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ก็สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยมีการกำเริบหรือลุกลามของโรคหรือไม่ สภาวะหรืออาการดังกล่าว ได้แก่

- ผู้ป่วยมีอาการแย่ง เช่น เจ็บปวด หรือหายใจลำบาก
- ตรวจพบก้อนใหม่อย่างชัดเจนจากการทำ physical examination
- ผู้ป่วยมี performance status ที่แย่ง
- น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ
- มีค่า alkaline phosphatase, alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST) หรือ bilirubin สูงขึ้น
- พบภาวะ Hypercalcemia
- มีความผิดปกติเกิดขึ้นใหม่จากการทำ functional imaging เช่น bone scan
- มีค่า tumor maker เพิ่มขึ้น เช่น carcinoembryonic antigen (CEA), CA15-3

แนวทางการตรวจติดตามการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

แม้ว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายจะเพิ่มขึ้นกว่าในอดีต เนื่องจากมีการพัฒนายาใหม่ๆ ออกมามากมาย แต่

มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ก็ยังคงมีโอกาสกำเริบหรือลุกลามสูง การตรวจติดตามอาการของผู้ป่วยจึงมีความจำเป็นและสำคัญอย่างมาก นอกจากเพื่อประเมินว่าผู้ป่วยยังคงได้รับประโยชน์จากยานั้นหรือไม่ และเพื่อทำการปรับเปลี่ยนยาให้เหมาะสมแล้วยังทำให้ทราบถึงอาการข้างเคียงหรือผลกระทบบจากยานั้นด้วย ซึ่งบางครั้งอาจต้องพิจารณาความคุ้มค่าของการรักษา ไม่ให้ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากยาโดยไม่จำเป็นการตรวจติดตามนั้น ประกอบด้วย

หลายส่วน ได้แก่ physical examination, routine laboratory tests, imaging studies, blood biomarkers เป็นต้น แพทย์ควรประเมินข้อมูลจากทุกส่วน เพื่อให้ทราบว่าการรักษาขณะนั้น ยังสามารถควบคุมมะเร็งได้หรือไม่ และผลข้างเคียงจากยายังอยู่ในระดับที่รับได้หรือไม่ รวมถึงพูดคุยให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสมด้วย

ความถี่ในการตรวจติดตามการรักษาอ้างอิงตาม NCCN guideline ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2: Suggested intervals of follow up for patients with metastatic disease⁴

	Baseline Prior to New Therapy	Chemotherapy	Endocrine Therapy	Restaging if concern for progression of disease
Symptom Assessment	Yes	Prior to each cycle	Every 1-3 months	Yes
Physical Examination	Yes	Prior to each cycle	Every 1-3 months	Yes
Performance Status	Yes	Prior to each cycle	Every 1-3 months	Yes
Weight	Yes	Prior to each cycle	Every 1-3 months	Yes
LFTs, CBC	Yes	Prior to each cycle	Every 1-3 months	Yes
CT Chest/Abdomen/Pelvis with Contrast	Yes	Every 2-4 cycles	Every 2-6 month	Yes
Bone Scan	Yes	Every 4 cycles	Every 4-6 months	Yes
PET/CT	Optional	Optional	Optional	Optional
Tumor Markers	Optional	Optional	Optional	Optional

a In patients who have long-term stable disease, the frequency of monitoring can be reduced

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated as specified in NCCN.

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

HER2-Negative Regimens:

- **Anthracyclines:**
 - ▶ Doxorubicin 60–75 mg/m² IV day 1; cycled every 21 days¹
 - ▶ Doxorubicin 20 mg/m² IV day 1 weekly²
 - ▶ Liposomal doxorubicin³ 50 mg/m² IV day 1; cycled every 28 days
- **Taxanes:**
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1; cycled every 21 days⁴
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV day 1 weekly⁵
- **Antimetabolites:**
 - ▶ Capecitabine⁶ 1000–1250 mg/m² PO twice daily days 1–14; cycled every 21 days
 - ▶ Gemcitabine⁷ 800–1200 mg/m² IV days 1, 8, and 15; cycled every 28 days
- **Microtubule inhibitors:**
 - ▶ Vinorelbine^{8,9}
 - ◊ 25 mg/m² IV day 1 weekly; or
 - ◊ 20–35 mg/m² IV days 1 and 8; cycled every 21 days; or
 - ◊ 25–30 mg/m² IV days 1, 8, and 15; cycled every 28 days
 - ▶ Eribulin¹⁰ 1.4 mg/m² IV days 1 and 8; cycled every 21 days
- **Platinum (for TNBC and germline BRCA1/2 mutation)**
 - ▶ Carboplatin¹¹ AUC 6 IV on day 1
 - ◊ Cycled every 21–28 days
 - ▶ Cisplatin¹² 75 mg/m² IV on day 1
 - ◊ Cycled every 21 days
- **Cyclophosphamide**¹³
 - ▶ 50 mg PO daily on days 1–21
 - ▶ Cycled every 28 days
- **Docetaxel**^{14,15}
 - ▶ 60–100 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cycled every 21 days
- **Docetaxel**¹⁶
 - ▶ 35 mg/m² IV weekly for 6 weeks followed by a 2-week rest, then repeat
- **Albumin-bound paclitaxel**^{17,18}
 - ▶ 100 mg/m² or 125 mg/m² IV days 1, 8, and 15
 - ▶ Cycled every 28 days
- **Albumin-bound paclitaxel**¹⁷
 - ▶ 260 mg/m² IV
 - ▶ Cycled every 21 days
- **Epirubicin**¹⁹
 - ▶ 60–90 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cycled every 21 days
- **Ixabepilone**²⁰
 - ▶ 40 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cycled every 21 days
- **Sacituzumab govitecan-hziy (for TNBC)**²¹
 - ▶ 10 mg/kg IV on days 1 and 8
 - ▶ Cycled every 21 days
- **AC**²²
 - ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days
- **EC**²³
 - ▶ Epirubicin 75 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days
- **CMF**²⁴
 - ▶ Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1–14
 - ▶ Methotrexate 40 mg/m² IV days 1 and 8
 - ▶ 5-fluorouracil 600 mg/m² IV days 1 and 8
 - ◊ Cycled every 28 days
- **Docetaxel/capecitabine**²⁵
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV day 1
 - ▶ Capecitabine 950 mg/m² PO twice daily days 1–14
 - ◊ Cycled every 21 days
- **GT**²⁶
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1
 - ▶ Gemcitabine 1250 mg/m² IV days 1 and 8 (following paclitaxel on day 1)
 - ◊ Cycled every 21 days
- **Gemcitabine/carboplatin**²⁷
 - ▶ Gemcitabine 1000 mg/m² on days 1 and 8
 - ▶ Carboplatin AUC 2 IV on days 1 and 8
 - ◊ Cycled every 21 days
- **Carboplatin/albumin-bound paclitaxel**²⁸
 - ▶ Carboplatin AUC 2 IV on days 1 and 8
 - ▶ Albumin-bound paclitaxel 125 mg/m² IV on days 1 and 8
 - ◊ Cycled every 21 days
- **Carboplatin/paclitaxel**^{29,30}
 - ▶ Paclitaxel 175–200 mg/m² IV day 1
 - ▶ Carboplatin AUC 6 IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days
 - or
 - ▶ Paclitaxel 100 mg/m² IV days 1, 8, and 15
 - ▶ Carboplatin AUC 2 IV days 1, 8, and 15
 - ◊ Cycled every 28 days

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

HER2-Positive Regimens:^{k,r,s}

- **Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel**³¹
 - ▶ Pertuzumab 840 mg IV day 1 followed by 420 mg IV
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days
 - ▶ Docetaxel 75–100 mg/m² IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days
- **Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel**^{32,33}
 - ▶ Pertuzumab 840 mg IV day 1 followed by 420 mg IV
 - ◊ Cycled every 21 days
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
 - or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³³
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV day 1 weekly³² or
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² day 1
 - ◊ Cycled every 21 days
- **Tucatinib + trastuzumab + capecitabine**³⁴
 - ▶ Tucatinib 300 mg orally twice daily on days 1–21
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days
 - ▶ Capecitabine 1000 mg/m² orally twice daily on days 1–14
 - ◊ Cycled every 21 days
- **Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)**³⁵
 - ▶ 3.6 mg/kg IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days
- **Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki**³⁶
 - ▶ 5.4 mg/kg IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days
- **Paclitaxel/carboplatin + trastuzumab**³⁷
 - ▶ Carboplatin AUC 6 IV day 1
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
 - or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³³
- **Weekly paclitaxel/carboplatin + trastuzumab**³⁸
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV days 1, 8, and 15
 - ▶ Carboplatin AUC 2 IV days 1, 8, and 15
 - ◊ Cycled every 28 days
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
 - or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³³
- **Trastuzumab + paclitaxel**^{39,40}
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1 cycled every 21 days³⁹
 - or
 - ▶ Paclitaxel 80–90 mg/m² IV day 1 weekly⁴¹
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
 - or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³³
- **Trastuzumab + docetaxel**^{41,42}
 - ▶ Docetaxel 80–100 mg/m² IV day 1 cycled every 21 days⁴¹
 - or
 - ▶ Docetaxel 35 mg/m² IV days 1, 8, and 15 weekly cycled every 28 days⁴²
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
 - or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³³

^kAn FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

^rTrastuzumab and hyaluronidase-oysk injection for subcutaneous use may be substituted for trastuzumab. It has different dosage and administration instructions compared to intravenous trastuzumab. Do not substitute trastuzumab and hyaluronidase-oysk for or with ado-trastuzumab emtansine or fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

^sPertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf injection for subcutaneous use may be substituted anywhere that the combination of intravenous pertuzumab and intravenous trastuzumab are given as part of systemic therapy. Pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf injection for subcutaneous use has different dosing and administration instructions compared to the intravenous products.

The selection, dosing, and administration of anti-cancer agents and the management of associated toxicities are complex. Modifications of drug dose and schedule and initiation of supportive care interventions are often necessary because of expected toxicities and individual patient variability, prior treatment, and comorbidity. The optimal delivery of anti-cancer agents therefore requires a health care delivery team experienced in the use of anti-cancer agents and the management of associated toxicities in patients with cancer.

Continued



SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

HER2-Positive Regimens (continued):^{k,f}

• **Trastuzumab + vinorelbine^{9,43,44}**

- ▶ Vinorelbine
 - ◊ 25 mg/m² IV day 1 weekly; or
 - ◊ 20–35 mg/m² IV days 1 and 8; cycled every 21 days; or
 - ◊ 25–30 mg/m² IV days 1, 8, and 15; cycled every 28 days
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
- or
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³³

• **Trastuzumab + capecitabine^{45,46,47}**

- ▶ Capecitabine 1000–1250 mg/m² PO twice daily days 1–14 cycled every 21 days
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly^{39,46}
- or
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days^{31,33}

• **Lapatinib + capecitabine⁴⁸**

- ▶ Lapatinib 1250 mg PO daily days 1–21
- ▶ Capecitabine 1000 mg/m² PO twice daily days 1–14
- ◊ Cycled every 21 days

• **Trastuzumab + lapatinib⁴⁹**

- ▶ Lapatinib 1000 mg PO daily for 21 days
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
- or
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³³

• **Neratinib + capecitabine⁵⁰**

- ▶ Neratinib 240 mg PO daily on days 1–21
- ▶ Capecitabine 750 mg/m² PO twice daily on days 1–14
- ◊ Cycled every 21 days

• **Margetuximab-cmkb + capecitabine⁵¹**

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV day 1
- ▶ Capecitabine 1000 mg/m² po twice daily days 1–14
- ◊ Cycled every 21 days

• **Margetuximab-cmkb + eribulin⁵¹**

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV day 1
- ▶ Eribulin 1.4 mg/m² IV days 1 and 8
- ◊ Cycled every 21 days

• **Margetuximab-cmkb + gemcitabine⁵¹**

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV day 1
- ▶ Gemcitabine 1000 mg/m² IV days 1 and 8
- ◊ Cycled every 21 days

• **Margetuximab-cmkb + vinorelbine⁵¹**

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg IV day 1
- ▶ Vinorelbine 25–30 mg/m² IV days 1 and 8
- ◊ Cycled every 21 days

^k An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

^f Trastuzumab and hyaluronidase-oysk injection for subcutaneous use may be substituted for trastuzumab. It has different dosage and administration instructions compared to intravenous trastuzumab. Do not substitute trastuzumab and hyaluronidase-oysk for or with ado-trastuzumab emtansine or fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

The selection, dosing, and administration of anti-cancer agents and the management of associated toxicities are complex. Modifications of drug dose and schedule and initiation of supportive care interventions are often necessary because of expected toxicities and individual patient variability, prior treatment, and comorbidity. The optimal delivery of anti-cancer agents therefore requires a health care delivery team experienced in the use of anti-cancer agents and the management of associated toxicities in patients with cancer.



ก

กระดูก 123,218

กระดูกซี่โครง 56

กระดูกไหปลาร้า 121

กระดูกสันหลัง 123

กระเพาะอาหาร 122

การกลับมาเป็นซ้ำ 36,57,89,91,92,93,94,95,101,
154,158,161,175,176,178,179,180,181,192,193,
194,195,202,203,204,205,206,207,208,209,210,
218

การควบคุมคุณภาพของภาพถ่ายรังสีเอกซเรย์ 49

การคัดกรองมะเร็งเต้านม 1,2,4,6,7,10,13,14,16,
17,18,20,21,22,24,26,27,28,29,30,35,48,101

การเจาะดูดเซลล์ด้วยเข็มขนาดเล็ก

57,58,127,133

การเจาะชิ้นเนื้อ 19,20,28,44,57,58,59,63,65,82,
83,94,103,104,113,127,133,134,140,171,173

การเจาะชิ้นเนื้อด้วยเข็มตัดชิ้นเนื้อ 21,57,58,

82,103,127,133,134,140,145,171

การเจาะชิ้นเนื้อที่ปอด 124

การฉายรังสีรักษา 22,90,91,92,93,94,95,96,102,
103,104,105,106,121,123,151,154,160,161,175,
176,178,179,180,181,186,187,192,194,195,202,
207,219

การฉายรังสีรักษาเฉพาะที่ 123,124,175,176,
180,181,186,187

การฉายรังสีรักษาในห้องผ่าตัด 94,192,193

การฉายรังสีรักษาภายนอก 193

การฉายรังสีรักษาเพิ่มปริมาณรังสีที่ฐาน 178

การฉายรังสีรักษาเร่งด่วน 123

การฉีดสี 64,113,137,151

การใช้เข็มปักเพื่อระบุตำแหน่ง 65,102

การใช้สารกัมมันตรังสี 137

การชักประวัติ 55,58,59,62,65,66,69,70,89,102,
113,130,131,134,147

การตั้งรังของเนื้อเยื่อเต้านม 48

การดูดล้างสารคัดหลั่งจากท่อน้ำนม 64

การดำเนินของโรค 13

การตัดตรวจเนื้อเยื่อแข็ง 136

การตัดรังไข่ 206

การตั้งครรภ์ 22,23,24,90,102

การตรวจ

การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า 1,4,18,23,24,35,
64,89,101

การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ 138,139,145,
148,150,152,156

การตรวจทางคลินิก 133

การตรวจทางเซลล์วิทยา 57,64,128,133,138

การตรวจทางพยาธิวิทยา 55,58,59,89,133,147,
151,152,161,164

การตรวจทางรังสีวิทยา 23,35,36,55,56,57,58,
59,89,113,148,156

การตรวจแมมโมแกรม 1,4,6,14,18,19,20,21,
22,23,24,27,28,29,30,35,42,43,56,63,82,101

การตรวจร่างกาย 20,21,35,55,56,57,58,59,62,
65,66,69,70,82,89,102,113,116,130,131,134

การตรวจอัลตราซาวด์ 1,4,19,20,21,22,23,24,
27,30,35,48,56,63,89,101,134

การตรวจจำเพาะเต้านมด้วยรังสีแกมมา 22

การตรวจชิ้นเนื้อ 56,59,103,106,130,133,142,148

- การตรวจชิ้นเนื้อตัวอย่างที่เป็นชิ้นเนื้อสด 136
- การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา 133,151
- การตรวจชิ้นเนื้อผ่าตัด 154
- การตรวจชิ้นเนื้อผ่าตัดใหญ่ 154
- การตรวจเนื้อเยื่อหลังการรักษาด้วยยา 150
- การตรวจเต้านม 55
- การตรวจเต้านมด้วยตนเอง 1,4,5,6,14,24
- การตรวจเต้านมโดยแพทย์ 4,6,14,19,21,24,28
- การตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา 56,58,89
- การตรวจพบมะเร็ง 95,97
- การตอบสนอง 114,115,116,150,155,163,172,179,222
- การถ่ายภาพเต้านม 3 มิติ 41,42
- การทำงานของหัวใจ 206
- การแปลผลทางพยาธิวิทยา 102,134
- การประทับประคอง 180,220
- การป้องกัน 84,85
- การผ่าตัด 44,57,65,66,70,81,82,83,84,89,90,92,94,95,96,97,101,102,103,104,105,113,114,116,117,121,123,128,137,145,146,148,154,179,180,219
- การผ่าตัดก้อนออกทั้งหมด 57,59,84,103,123,124,148
- การผ่าตัดชิ้นเนื้อบางส่วน 59
- การผ่าตัดเพิ่มเติม 92,102
- การผ่าตัดเพื่อคงสภาพ 123
- การผ่าตัดเต้านม 90,102,113,124,145,146,148,180,199
- การผ่าตัดเต้านมแบบอนุรักษ์เต้านม 27,90,91,92,96,101,102,103,116,121,122,137,141,142,148,158,175,176,192,194
- การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด 81,84,90,93,94,96,101,102,104,105,114,116,121,122,123,141,145,154,168,175,192
- การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดโดยยังอนุรักษ์ผิวหนังเต้านม 93,105,114,148
- การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดโดยยังอนุรักษ์ผิวหนังเต้านม หัวนม และลานหัวนม 94,105,114,148
- การผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง
- การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนล 27,95,97,106,121,122,137,145,151
- การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ 90,94,96,97,102,104,106,113,117,121,122,123,137,145,151,154,161,180,199
- การผ่าตัดท่อน้ำนม 65,66
- การผ่าตัดท่อน้ำนมออกท่อเดียว 65
- การผ่าตัดท่อน้ำนมออกทั้งหมด 65,66
- การผ่าตัดโยกเนื้อเยื่อเต้านม 104
- การผ่าตัดเสริมสร้างเต้านม 90,93,96,103,105,122,142
- การเฝ้าระวังโรค 18,19,206
- การฝังชิ้นเนื้อ 138
- การพยากรณ์โรค 121,123,140,149,151,156,161,163,172,181,200
- การแพร่กระจาย 91,121,134,180,181
- การแพร่กระจายของมะเร็งออกนอกต่อมน้ำเหลือง 140
- การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่กระดูก 121,123
- การมีชีวิตอยู่รอด 176,178

- การย่อมพิเศษ 164
- การย่อมอิมมูโนเคมี 81,169,170,171,172,173
- การระบุตำแหน่งของก้อน 102,134,136,149
- การรายงานผล 127,139,141,142,154,155,160,161,162,163,164,165,168,169,170,171,172,173
- การรายงานผลการตรวจพิเศษ 155,165
- การรายงานผลกรณีมีการรักษาด้วยยาก่อนผ่าตัด 155,163,165
- การรายงานผลของมะเร็งระยะลุกลาม 154,155,165
- การรายงานผลข้อมูลเพิ่มเติม 155,164,165
- การรายงานผลชิ้นเนื้อเต้านม 141,154,163,165
- การรายงานผลดัดชั้นซี่วัด 155,160,168,172
- การรายงานผลทางพยาธิวิทยา 130,154,163,164
- การเรียงตัวของเซลล์ 157,159
- การรักษา 55,150
- การรักษาเฉพาะที่ 122,123,124
- การรักษาเสริม 4,151,163,199,201,202,204,205,207
- การรักษาเสริมด้วยยาก่อนผ่าตัด 104,106,114,145,150,152,155,158,163,164,165
- การรักษาเสริมด้วยยาหลังผ่าตัด 199,201,202,203,207
- การรับรู้ 123
- การรับรู้ของสมอง 124
- การลดความเสี่ยง 85,86
- การวินิจฉัย 55,62,64,66,84,94,123,128,130,132,134,137,141,143,145
- การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา 57,65,66,101,133
- การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา 64,65,66,132,133,143,145,150,151,152
- การวินิจฉัยมะเร็งเต้านม 18,22,28,101,127,141
- การวินิจฉัยโรค 132,134,145
- การวินิจฉัยเกินจริง 27,30
- การวินิจฉัยผิดพลาด 55
- การเสริมเต้านม 21,176
- การส่องกล้องตรวจท่อน้ำนม 64
- การให้คำปรึกษาทางพยาธิวิทยาขณะผ่าตัด 136,137,140,142,143
- การให้นมบุตร 23,24,66
- การให้ยาเคมีบำบัด 116,121,172,204,207,209,210
- การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด 58,104,106,113,114,117
- การให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด 199,201,202,203,204,210
- การเอกซเรย์ 27
- การเอกซเรย์เต้านม 56,57,63,89,101
- การเอกซเรย์ท่อน้ำนม 64
- การออกกำลังกาย 82
- กล้ามเนื้อ 40
- กล้ามเนื้อเพคโตรัลริส
- ก้อนเต้านม 19,48,55,56,57,58,59,62,65,69,89,94,121,127,133,137,154,164,165
- ก้อนเต้านมจากฮอร์โมน 55
- ก้อนเนื้ออกเต้านม 56,57,63
- ก้อนเนื้ออกชนิดโตเร็ว 57
- ก้อนที่รักแร้ 21
- กตการทำงานของรังไข่ 202,203

ข

เข็มนาฬิกา 65,103

แขนบวม 28,151,187

ข้อห้ามโดยสิ้นเชิง 90,102

ขอบเขต 41,42,103,114,180,194

ขอบเขตการฉายรังสี 180,181,182

ขอบเขตของการผ่าตัด 92,95,102,103,116,
146,148,149,150

ขอบเขตของก้อนใหม่ 116

ขอบเขตของชิ้นเนื้อ 84,103,147,161,193

ขอบเขตของเนื้อเยื่อ 83,148,171

ขอบเขตของมะเร็ง 90,102,103,137,142

ขอบเขตของรอยโรค 148

ไขกระดูก 122

ไขมันสูง 69,70

ค

ค่าการบีบตัวของหัวใจ 206

ค่าการแบ่งตัวของเซลล์ 96

ค่าทำนายผลบวก 58,63

ค่าทำนายผลลบ 63

ความแข็งแรงของร่างกาย 199

ความจำเพาะ 23,24,57,89,134,142

ความผิดปกติของท่อน้ำนม 48

ความแม่นยำ 23,59,65,140,141,152,155,173

ความไว 23,24,57,89,134,142

ความเสี่ยง 18,19,36,57,82,83,84,85,92,95,127,
132,137,194,202,203,206

ความเสี่ยงมะเร็งเต้านม 21,22,28,55,57,84,85,
86,203

ความหยาบคล้อยของเต้านม 104

ควบคุมน้ำหนัก 82

คลินิกให้คำปรึกษา 84

คุณภาพการตั้งสภาพของเซลล์ 147

คุณภาพชีวิต 89,218

เครื่องดีมแอลกอฮอล์ 82

เครื่องมือ

เครื่องถ่ายภาพทางรังสีเต้านม 35,36,37,49

เครื่องตัดชนิดแช่แข็ง 138,142,143

เครื่องตรวจคลื่นสะท้อนในสนามแม่เหล็กไฟฟ้า 35

เครื่องมือฉายรังสี 192,195

เครื่องอัลตราซาวด์ 35,36,134

จ

เจลาตินความเย็น 138

ช

ชิ้นเนื้อ 103,136,148,155,165

ชิ้นเนื้อก้อนเต้านม 154,161,165

ชิ้นเนื้อเต้านม 148,154,161,165

ชิ้นเนื้อผ่าตัด 146

ชิ้นเนื้อสด 136,137,139,140

แท่งชิ้นเนื้อ 145

ผ่าแบ่งชิ้นเนื้อ 146,147

ชนิดของมะเร็ง 114

ซ

ซากเซลล์ตาย 159

เซลล์มะเร็ง 57,90,94,102,103,106,121,130,132,
138,140,141,150,157,159,161,162,163,169,170,
172

ฐ

ฐานของก้อนมะเร็ง 150

ด

ดัชนี

ดัชนีชี้บ่งการแบ่งตัวของเซลล์ 199

ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ 95,96,200,201

ต

เต้านมผิดปกติ 104,113,114

ติดตาม 84,223

ติดตามต่อเนื่อง 81,82,91,93,94,223

ติดตามเฝ้าระวัง 83

ตับ 122,124,218

ตัวรับฮอร์โมน 81,199,209,219

ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน 96

ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน 96

ตัวรับฮอร์โมน 96,199

ต่อมน้ำเหลือง 48,55,56,94,96,97,101,106,113,

114,117,121,122,123,134,136,137,138,139,140,

150,151,155,162,163,164,165,176,178,179,194,

205,208,209,210,223

ต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนล 95,97,106,121,122,

136,137,138,139,140,151,162,164

ต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้า 21,150,180

ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ 55,56,94,96,97,102,104,

106,113,114,117,121,122,123,137,140,150,

151,162,199,202,203,204,205,208,209,210

ต่อมน้ำเหลืองอินเตอร์เพคโตรัล 150

ต่อมหมวกไต 122

ถ

ถุงเต้านมเทียม 36,41,45,105

ถุงน้ำ 20,21,48,56,57,149,149

ท

ท่อน้ำนม 20,23,62,63,64,65,66

ทีมสหสาขาวิชาชีพ 82,122,134

เทคนิค

เทคนิคการฉายรังสี 175,178,180,187

เทคนิคการถ่ายภาพรังสี 37,41

เทคนิคทางอิมมูโนฮิสโตเคมี 138,145,168,

169,170,171,172

เทคนิคอินไซต์ ไฮบริด 168,170,171,172

เทคนิคอณูวิทยา 145

น

นิวเคลียส 81,157,159,160,168,169

นิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง 157,159

เนื้องอกในท่อน้ำนม 63

เนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ 105

เนื้อเยื่อในช่องท้อง 122

เนื้อเยื่อเต้านม 40,41,44,45,46,65,66,90,102,

103,104,105,131,149,169,170

น้ำยาฟอร์มาลิน 147

น้ำเหลืองคั่ง 104

แนวแผลผ่าตัด 65,66,103,104,105

บ

ไบออปซันชันเนื้อ 136

ป

ประเมินความเสี่ยง 83,84
 ประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว 22,37,83,84
 ประสิทธิภาพในการรักษา 13,15,85
 ปวด 122
 ปวดกระดูก
 ปวดเต้านม 21,69,121,134
 ปอด 122,124,218
 บั๊จจัยเสี่ยง 4,81,84,85,93,95
 บั๊จจัยเสี่ยงทั่วไป 35
 บั๊จจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม 81,85

ผ

ผลตรวจ
 ผลตรวจทางเซลล์วิทยา 127
 ผลตรวจทางรังสีวิทยา 82,83,127,130,134
 ผลตรวจทางพยาธิวิทยา 63,82,83,127,130,
 130,134,137,154
 ผลบวกลวง 22,27,28,171
 ผลลบลวง 27,28

พ

โพรงเนื้อ 104,149
 พันธุกรรม 19,35,113,139
 พันธุศาสตร์ 19

ฟ

โฟลสเซนเซชัน 136,137,138,139,140,141,
 142,143
 ภาพถ่ายรังสีเอกซเรย์ 35,36,37,39,40,41,42,43,

45,46,47,48,49,82,83,131,150,164,186,223

ภ

ภาวะกระดูกพรุน 85
 ภาวะขาดเลือด 105,106
 ภาวะแคลเซียมสูง 123
 ภาวะติดเชื้ 106
 ภาวะแทรกซ้อน 27,28,59,94,106,134,137,151,
 187,193,195
 ภาวะเลือดคั่ง 106,134

ม

มะเร็ง 56,57,58,62,64,92,94,96,103,104,106,
 116,127,138,139,141,142,165,168,172,173,
 179,193,195
 มะเร็งลูกกลม 124,156,158,161,163,164,
 165,179
 มะเร็งลูกกลมชั้นที่ผิวหนัง 59,113,114,117,
 160,165
 มะเร็งลูกกลมติดกับผนังทรวงอก 113,114
 มะเร็งลูกกลมในท่อน้ำเหลืองและหลอดเลือด
 150,155,160,161,165
 มะเร็งลูกกลมไปต่อมน้ำเหลือง 27,92,94,97,
 101,106,113,114,117,134,151,158,163,178,
 179,193,194,199,202,203,204,205,208,209,
 210
 มะเร็งหลายตำแหน่ง 123,164
 มะเร็งหลงเหลือ 92,94,102,103,106,114,115
 มะเร็งเต้านม 2,4,5,6,10,12,13,14,18,19,22,23,
 24,26,27,28,29,35,42,43,63,69,70,81,82,83,84,
 85,86,91,96,97,101,102,113,115,116,117,121,

122,123,124,127,136,137,140,149,154,156,157,
158,160,161,163,168,169,170,172,173,175,178,
192,193,194,195,199,200,201,202,203,204,
207,208,210,212,218,219,221,222,223

มะเร็งเต้านมกลับเป็นซ้ำ 121,175,180

มะเร็งเต้านมช่วงระหว่างการคัดกรอง 27,29

มะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม 2,30,58,64,89,

96,97,155,156,158,161,163

มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น 6,84,101,102,175,

199,200,203,207,212,213

มะเร็งเต้านมระยะลุกลาม 6,19,23,30,58,89,

113,155,156,157,158,160,161,163,165,175,

179,213,218

มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย 14,84,121,122,

123,124,175,180,218,219,221,222,223

มะเร็งเต้านมระหว่างตั้งครรภ์ 23,24

มะเร็งนรีเวช 195

มะเร็งเนื้อเยื่อ 195

มะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ 195

มะเร็งรังไข่ 18

มะเร็งลำไส้ใหญ่ 195

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก 207

มดลูก 122

ย

ยาแก้ปวด 123

ยาเคมีบำบัด 114,116,117,121,154,163,179,199,

200,202,203,204,205,209,210,211,213

ยากุมกำเนิด 69

ยาต้านฮอว์โมน 81,84,91,92,93,96,114,121,163,

168,170,199,200,202,203

ยาพุ่งเป้า 114,171,179,199,200,202,205,213

ยาลดปวด 70

เยื่อบุท่อน้ำนม 131,169

เยื่อหุ้มปอด 122

เยื่อหุ้มหัวใจ 122

ร

ระยะ

ระยะการแปลผล 145

ระยะก่อนการวิเคราะห์ 145

ระยะก่อนห้องปฏิบัติการ 145

ระยะในห้องปฏิบัติการ 145

ระยะหลังวิเคราะห์ 145

ระยะเวลา 117,147

ระยะเวลาการปลอดโรค 106,121,124,163,199

ระยะเวลาการรอดชีวิต 121,163,199,212

ระยะเวลารอคอยผลการตรวจ 137

โรคทางพันธุกรรม 35

โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน 176

โรคประจำตัว 199,206

รอยโรคแบบไม่พบก้อน 141

รอยโรคเต้านม 49,55,62,149

รอยโรคที่ผิวหนัง 114

รังไข่ 122

ล

ลานห้วงนม 62,65,66,94,105,142,151

ลื่นหัวใจ 206

ลิ่มเลือดอุดตัน 207

เลือดออกในเนื้อเยื่อ 56

ลำไส้ใหญ่ 122

ลักษณะเนื้อเยื่อเต้านม 48

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา 130,132,140,155,156,
157,160,161,163,164,165,171,172

ลักษณะทางเซลล์วิทยา 127,128,129,130

ลักษณะทางพยาธิวิทยา 82,92,93,94,96,130,131,
132,133,175,193,201,219

ลักษณะทางรังสีวิทยา 82

ว

วัยก่อนประจำเดือน 85,86,202,203,207

วัยหมดประจำเดือน 70,85,86,203,204,206,207,
209

ส

สมอง 123,124,218

สารคัดหลั่งออกทางหัวนม 20,21,55,62,64,65,66,
89,114

สูบบุหรี่ 69,70

ห

หีนปุ่น 38,39,41,44,46,47,48,56,89,90,102,114,
141,149

หน้าอก 121

หน่วยตรวจเต้านมทางรังสีวิทยา 36

หลอดเลือดดำ 205,213

หลอดเลือดหัวใจ 206

หัวนม 40,94,105,114

อ

อาการแสดงทางระบบประสาท 123

อายุ 95

อุบัติการณ์ 2,13,18,24,25,27,28,84,85,123,206,
207

แอนติเจน 168

แอนติบอดี 168

อัตราการเกิดมะเร็งเต้านม 82,91

อัตราการแบ่งตัว 81,157

อัตราการเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำ 4,94,193,194,195,
206,207,208,209,210

อัตราการผ่าตัด 102,142

อัตราการผ่าตัดซ้ำ 142

อัตราการรอดชีวิต 4,85,92,96,102,121,124,141,
161,208,212

อัตราการเสียชีวิต 2,4,5,6,12,13,14,15,27,28,29,
30,96,101,175,180,193,194,206,207,209,210

อัตราการสูญเสีย 27,106

อัตราการหายขาด 93

ฮ

ฮอร์โมนทดแทน 69

ฮอร์โมนโปรแลคติน 23



A

Abscess 128,131
 Accuracy 59
 Acetaminophen 70
 Acinar 129
 Adjuvant treatment 4
 Afferent lymphatic 138
 Age 95
 Agonist 84
 Alopecia 219
 Androgen 70
 Anisonucleosis 130
 Antagonist 84
 Applicator 192,193
 Approach
 Concurrent approach 205,212
 Sequential approach 205,208,209,212
 Areolar 62,151
 Architectural distortion 48,49,133
 Aromatase inhibitor 78,85,168,178,203,204,207,
 208,209,220
 Anastrozole 85,86,204,208,220
 Exemestane 85,86,204,208,209,220
 Letrozole 204,208,209,220
 Artery
 Axillary artery 183
 Carotid artery 183
 Internal mammary artery 183
 Subclavian artery 183

Artifact 132,138,140,141,168,169
 Cauterized artifact 168
 Freezing artifact 140,141
 Poorly fixed artifact 132
 Tissue artifact 138,141
 Aspiration
 Fine needle aspiration 55,57,58,59,60,113,
 118,127,128,133,134
 Transbronchial needle aspiration 124
 Atelectasis 187
 Atypia 82,85,127,128,131,132
 Apocrine atypia 131
 Cytologic atypia 132
 Epithelial atypia 131
 Mild nuclear atypia 130
 Moderate nuclear atypia 130
 Stromal atypia 118,132
 Axillary lymph node dissection 106,108,113,
 117,118,137,196
 Axis
 Long axis 138
 Sagittal axis 149

B

Benign 51,60,62,127,128,129,130,131,133
 Biomarker 78,96,164,200,201,218,222,223
 Biopsy 20,55,83,131,150,200,218
 Core needle biopsy 19,21,57,58,59,73,82,
 83,94,113,127,128,130,131,133,134,140
 Imaging guide core needle biopsy 116,134

Incisional biopsy 59,113
 Excisional biopsy 51,57,58,59,82,83,84,
 131,132
 Stereotactic biopsy 56
 Vacuum assisted biopsy 82,132
 Bone 181
 Bone scan 113,118,218,223,224
 Border
 Ill defined border 141
 New border 116
 Spiculated border 42
 Brachial plexopathy 187
 Brain 181
 Breast 56,70,181,182,184,186
 Normal glandular breast 69
 Pendulous breast 180
 Large pendulous breast 69
 Breast augmentation 176
 Breast awareness 1,18
 Breast cancer 3,4,5,6,7,9,14,18,19,20,23,27,29,
 35,73,74,76,76,77,78,79,80,84,85,89,90,91,93,
 94,97,101,102,103,104,105,106,107,108,113,114,
 116,117,122,160,161,175,176,199,201,207,210
 Contralateral breast cancer 91,93,187,206,
 208
 Early breast cancer 6,73,74,75,76,77,101,102,
 103,104,105,106,107,108,175,176,199,206
 Hereditary breast cancer 113,118,218
 Inflammatory breast cancer 20,69,108,117,
 149,160,161,179
 Interval breast cancer 27,29
 Locally advance breast cancer 6,113,114,
 116,175,179,218
 Inoperable locally advance breast cancer
 114,116
 Operable locally advance breast cancer
 113,116
 Metastatic breast cancer 78,79,80,121,122,
 175,180,218,219,224,225,226
 Pregnancy related breast cancer 23
 Breast conserving surgery (BCS) 90,91,92,93,
 95,96,101,102,103,104,105,106,107,108,113,
 114,116,117,118,141,158,176,178,180
 Breast cancer death 96,176
 Breast cancer screening 1,2,13,29,30
 Breast density
 Entirely fat 48
 Extremely dense breast 21,23,48
 Fibrogranular dense breast 48
 Heterogeneous dense breast 21,22,48
 Breast imaging 23,24,55,56,60,67,69,70,71,116,
 127,128
 Breast imaging report and data system
 (BIRADS) 19,20,21,37,44,48,49,60
 Breast imaging unit 36
 Breast mass 19,48,51,55,57,60,127
 Complex solid cystic mass 19,51,57,133
 Solid mass 19,57,60,133
 Spiculated mass 51,133
 Breast specific gamma imaging 22
 Breast volume 107

C

- Calcification 48,50,81,89,90,102,107,116,118,
131,133,141,150,155
- Amorphous calcification 50
 - Crescent calcification 46
 - Diffuse malignant calcification 90,102,107,
114,116
 - Fine pleomorphic calcification 44,50,89
 - Linear branching calcification 44,50,89
 - Punctate calcification 46
 - Round calcification 46
 - Teacup shape calcification 41,46
- Cancer 60,67
- Lung cancer 187
 - Uterine cancer 70
- Capsule 151
- Carcinoma
- Adenoid cystic carcinoma 201
 - Colloid carcinoma 196
 - Invasive carcinoma 27,58,81,82,84,85,89,
90,91,92,93,94,97,130,133,140,141,149,
156,160,164,169,170,171,172
 - Invasive ductal carcinoma 82,196
 - Invasive lobular carcinoma 81,82,129,140,
193,196
 - Medullary carcinoma 196,201
 - Metaplastic carcinoma 73,201
 - Metastatic carcinoma 163
 - Mucinous carcinoma 73,196
 - Papillary carcinoma 73
 - Encapsulated papillary carcinoma 73
 - Solid papillary carcinoma 73
 - Primary mammary carcinoma 154
 - Salivary carcinoma 73
 - Satellite skin foci of invasive carcinoma 160
 - Secretory carcinoma 73,201
 - Tubular carcinoma 73,196
- Carcinoma in situ
- Ductal carcinoma in situ (DCIS) 2,44,58,64,
81,85,89,90,91,92,93,94,95,96,130,131,132,
133,142,149,155,156,158,159,160,163,164,
169,175,176,177,196
 - Lobular carcinoma in situ (LCIS) 19,22,36,
81,82,83,84,85,86,129,131,133,196
 - Bulky LCIS 84
 - Classic LCIS 81,82,83,84
 - Extensive LCIS 83
 - Florid LCIS 84
 - Multifocal LCIS 83
 - Pleomorphic LCIS 81,82,83,84,132,133
- Cardiotoxicity 187
- Cardiovascular disease 187
- Carry over effect 206
- Cataracts 70
- Cavity 149,193
- Cell
- Epithelial cell 81,127,128,129
 - Myoepithelial cell 129,130
 - Spindle cell 128,129
- Cell membrane 170,171
- Cell membrane strain 200

Cellularity
 High cellularity 129,130
 Low cellularity 129

Centromere 171

Chemoprevention 82,85

Chemotherapy 2,4,36,73,74,75,76,77,79,107,
 108,113,114,117,141,163,199,200,202,204,205,
 208,212,220
 Adjuvant chemotherapy 74,75,202,204,208,
 209,209,210,212
 Combination chemotherapy 78,80,209,210
 Neoadjuvant chemotherapy 36,58,104,106,
 107,113,114,117,118,140,145,150,152,155,
 177,179,183,196,204,205,206,213
 Sequential single agent chemotherapy
 78,80

Chemotherapy regimen
 Anthracycline 78,80,204,205,210,220,225
 Cyclophosphamide 204,205,210,211,
 213,219,225
 Doxorubicin 204,205,210,211,213,
 219,225

Anti-metabolites
 Capecitabine 78,79,80,204,219,225,226
 Gemcitabine 219,225,226

Microtubule inhibitor
 Eribulin 78,80,219,225,226
 Vinorelbine 78,80,219,225,226

Platinum
 Carboplatin 80,205,214,219,225
 Cisplatin 219,225

Taxanes 78,204,205,210,219,225
 Docetaxel 205,210,211,213,214,219,225
 Paclitaxel 76,204,205,210,211,213,214,
 219,225

Chest wall 121,179,180,181,182,184,185,186

Chromatin 157,159

Chromosome 171

Clavicle 150,182,184,185

Co-axial 103

Cognitive impairment 123

Collagen vascular disease 176

Comedo 84,159

Comedonecrosis 81,84,94,96

Co-morbid disease 199

Complication 187

Computerized tomography (CT) 113,118,124,
 218,223,224

Concordance 58,63,82

Contraindication 90,102,107
 Absolute contraindication 90,102

Control
 Disease control 180
 External control 169,172
 Internal control 169,170,172
 Local control 178

Corticosteroid 181,187

Cribiform 73,129,130,159

Cricoid cartilage 182,184,185

Cryostat 138,143

Cut surface 138

Cyst 48,56,57,60,69,128,133,149

Breast cyst 51,56,57
 Complicated cyst 19,51,57
 Simple cyst 51,56,60,133
 Cytology 57,64,127,130,138,141,142
 Imprint cytology 138,141,142
 Intraoperative cytology 138
 Cytoplasm 81,171
 Abundant eosinophilic cytoplasm 81

D

Deepening of the voice 70
 Defrost 139
 Depression 207
 Dermal lymphatic invasion 155,160,161
 Dermatitis 187
 Dermis 160
 Diagnosis 55,56,60
 Miss diagnosis 56
 Overdiagnosis 27,30
 Diet 69
 Differentiation 157,158,165
 Glandular differentiation 157,165
 Tubular differentiation 157,158,165
 Discordance 58,60,63,82
 Duct 49,131
 Breast duct 131
 Multiple duct 62,66
 Single duct 62,65,66,67
 Ectasia duct 69,131
 Ductal lavage 22,64
 Duct excision 20,65,66,67

Ductography 20,64
 Ductoscopy 64,65
 Dye 117,137
 Isosulfan blue dye 136,137

E

Echocardiogram 118,206
 Efficacy of treatment 13
 Ejection fraction 206
 Electron 182,186,192,195
 Epidermis 160
 Erythema 160,187
 Estradiol 206
 Estrogen 69
 Examination 60,67
 Breast self-examination 1,4,5,6,14,24,30,55
 Clinical breast examination 4,6,7,8,9,14,
 15,16,17,24,30,60
 Physical examination 55,67,71,218,223,224
 Excision 51,57,58,59,60,65,82,83,92,102,107,
 118,131,132,142,157
 Complete excision 82
 Cryo-assisted excision 102
 Wide excision 145,146,148
 Extensive intraductal component (EIC) 158,
 193,196
 Extracapsular extension 140,162
 Extramammary pain 69

F

False negative rate 13,28,116 140,141,142

False positive rate 7,13,28,141

Fibroadenoma 57,129,131,132

Cellular fibroadenoma 129

Fibrocystic change 55,129,131

Fibrosis 150,163,194

Lung fibrosis 187

Skin fibrosis 178

Fibrous tissue 148,150

First degree relative 22

Flap

Autologous flap 105

Skin flap 94

Florescent technique 117

Foreign bogy reaction 128

Fresh specimen 136

Frozen section 136,151,152

FSH 206

G

Gail model 84,85,86

Genetic counselling 218

Gene expression profile testing 74,75,170,200

Genetic testing 84

Ghost cell 159

Giant cell 150

Glucose intolerance 208

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)
agonist 207,208

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)
analogue 202

Gynecomastia 129

H

Hamartoma 131

Heart 186

Hematoma 56,106,134

Hematoxylin and eosin (H&E) 138,145

Hemosiderin 150

HER2 gene amplification 170,171

HER2 oncoprotein 171

Hidradenitis suppurativa 69

Histiocyte 128,150

Histiocytic aggregate 163

Histiocytosis 140

Histologic grade 73,141,142,155,157,158,164,
165,179

High grade 29,93,96,132,158,159,175,193

Intermediate grade 92,93,96,132,158,
159,175,178

Low grade 92,93,132,142,158,159,175,178

Histologic type 140,141,155,156,158,164

Histological report 157

Histology 73,141,176,196

History 55,60,67,71,218

Gynecologic history 55

Menstrual history 55

Hot flashes 70,207

Humerus 182

Hybridization 171

Dual in situ hybridization (DISH) 171

Fluorescence in situ hybridization (FISH) 171

Hypercalcemia 223

Hyperchromasia 130

Hyperplasia 23

Atypical hyperplasia 85

Atypical ductal hyperplasia 19,22,36,82,
85,131,132

Atypical lobular hyperplasia 19,22,36,81,
82,131

Lobular hyperplasia 22,81,83,131,149

Usual epithelial hyperplasia 129

Hypertrophy 23

Inadequate 127,128

I

Incidence 2,3,13

Incision

Circum-areolar incision 65,66

Radial incision 105

Superolateral incision 105

Infection 106

Infiltrative lesion 141

Inflammation 69,114

Inframammary fold 40,182

Inhibitor

CDK4/6 inhibitor 78,220

Abemacicib 220

Palbocicib 220

Ribocicib 220

LHRH inhibitor 207

PARP inhibitor 80,205,219

Olaparib 205,222

Talazoparib 222

PD-L1 inhibitor 80

Atezolisumab 222

Pembrolizumab 222

Insomnia 207

Insufficient 127,128

Intensity 169

Moderate intensity 169

Strong intensity 169

Weak intensity 169

Intercostal space 182

Interstitial lung disease 220,221

Intraoperative consultation 136

Immunohistochemistry 81,113,114,130,138,145

E-cadherin 81

PD-L1 80,222

K

Karyorrhectic debris 159

Ki-67 81,96,168,171,172,194,199,200

L

Leg cramps 70

Libido 207

Life expectancy 85,181

Lipoma 128,131

Linear accelerator 193

Liver 181

Lumpectomy 145,146,150,154,161

Lung 181,182,186

Lymphadenopathy 48,49

Lymphedema 28

Lymph node

Advance lymph node disease 117

Axillary lymph node 106,113,117,122,133,
139,145,162,181,199

Fixed lymph node 113

Infraclavicular lymph node 162,181

Interpectoral lymph node 150

Intramammary lymph node 128,129,
139,162

Isolated tumor cell lymph node 117,140,
142,162,163

Matted lymph node 113

Negative lymph node 108,138

Non sentinel lymph node 139,162

Macrometastasis lymph node 106,117,138,
140,151,152,162

Metastasis lymph node 163

Micrometastasis lymph node 106,108,117,
140,142,152,162,163,203

Positive lymph node 108,138

Posterior neck lymph node 185

Regional lymph node 155,161,162,179,
180,181

Sentinel lymph node 95,106,108,113,117,
118,121,122,139,145,162

Supraclavicular lymph node 113,162,
180,181

Treatment effect in lymph node 155

Lymphocyte 129

Lymphoid 129

Lymphoma 133,154

Breast implant anaplastic large cell
lymphoma 21

Lympho-vascular invasion 117,132,150,155,161,
176,179,193,196,208

M

Magnetic resonance imaging (MRI) 1,19,20,21,
22,23,35,64,70,82,83,89,101,102,113,116,118,
123,218,223

Abbreviated MRI 22

Traditional MRI 22

Malignancy 60,67,92,127,128,129,130,131,
132,133

Malignant pleural effusion 124

Mammography 1,2,3,4,7,8,9,10,16,17,19,22,27,
30,35,36,37,49,51,52,53,56,57,63,65,70,83,89,
96,101,116,118,186

Contrast enhanced mammography 19,22,82

Mammography with tomosynthesis 22,23,
41,46,52,82

Mammoplasty 104

Mammotome 146

Management 71,90,94

Axillary management 94,106,108,
117,118,122

Breast management 90,102,107,118

Margin 95,113,136,141,155,161,177,178,193,
196,199

Closed margin 179

Deep margin 149

- Free margin 103,114,116,121,141,142
- Margin status 95,142
- Microscopic free margin 141
- Negative margin 95,107,116,160,178
- Parenchymal margin 137
- Pathological margin 90,102
- Positive margin 36,90,95,102,107,141,161, 175,178,179
- Resected margin 136,175,179
- True margin 142,143
- Mastalgia 69,70,71
- Bilateral mastalgia 69,71
- Cyclical mastalgia 69,70,71
- Focal mastalgia 70,71
- Noncyclical mastalgia 69,70,71
- Nonfocal mastalgia 69
- Unilateral mastalgia 69,71
- True mastalgia 69,70
- Mastectomy 81,84,90,92,93,94,97,101,102,103, 104,105,107,113,114,116,117,118,146,148,150, 154,155,161,175,176,178,180
- Modified radical mastectomy 146,148,154, 155,161,178,179,180
- Nipple sparing mastectomy (NSM) 94,105, 106,114,118,148,154,155,161
- Partial mastectomy 154,155,161
- Prophylaxis mastectomy 84
- Radical mastectomy 154,155,161
- Segmental mastectomy 154,155,161
- Skin sparing mastectomy (SSM) 93,94,105, 114,118,154,155,161
- Mastitis 69,128
- Acute mastitis 128
- Granulomatous mastitis 128
- Medication 71
- Menopausal status 199
- Pre-menopausal 74,78,200,203,206,208
- Peri-menopausal 78,203
- Post-menopausal 74,78,200,203,206,208
- Menstrual irregularity 70
- Metastasis
- Bone metastasis 218
- Distant metastasis 91,92,93,180,218
- Oligo-metastasis 123
- Metastatic malignancy 133
- Microdochectomy 65,66
- Microinvasion 94,156,158
- Mitotic rate 157,158,165
- Molecular profile 83
- Molecular subtype 4,13,201
- HER2 overexpression subtype 13,76,78,79, 114,115,199,200,201,202,205,213,223
- Luminal A subtype 13,114,115,121,194, 200,201,202
- Luminal B subtype 13,114,115,121,200, 201,202
- Triple negative subtype 13,23,77,78,80,113, 114,115,183,194,201,202,204,205,210, 219,222
- Molecular study 145
- Molecular testing 164
- Mortality 2,4,7,8,9,13,96,193

Mucocele like lesion 132

Muscle

Deltoid muscle 183

Intercostal muscle 183,184

Latissimus dorsi muscle 183,184,185

Pectoralis muscle 40,150,160,182,183,
184,185,186

Scalene muscle 183,185

Sternocleidomastoid muscle 183,184,185

Trapezius muscle 181,185

Multidisciplinary team 113,134

Multiple myeloma 181

Mutation

ATM mutation 90,192

BRCA mutation 5,35,78,80,223

Gene mutation 22,35,84

Germline mutation 29,205

PI3KCA mutation 78

N

Necrosis 159

Fat necrosis 128,194

Flap necrosis 106

Nipple necrosis 106

Single cell necrosis 159

Skin necrosis 106

Needle localization 65,102

Nerve 69

Intercostal nerve 69

Neural Buffered formalin 139,146,147,152,168

Neurocognitive effect 124

Nipple 48,149

Nipple areolar complex 105,106,141

Nipple areolar complex involvement 141,142

Nipple discharge 62,63,64,65,66,67,69,89,114

Bloody nipple discharge 62,63,64,65,67

Green nipple discharge 62

Milky nipple discharge 62

Pathological nipple discharge 62,65,66,67

Persistent nipple discharge 62,65,66,67

Physiological nipple discharge 67

Serosanguinous nipple discharge 62,67

Spontaneous nipple discharge 62,65,66,67

Nipple involvement 94,106

Nipple retraction 48

Nodularity 20

Nuclear grade 159,165

High nuclear grade 160

Intermediate nuclear grade 160,175

Low nuclear grade 160,175

Nuclei 157,159

Bipolar nuclei 129,130

Overlapping nuclei 130

Pleomorphism nuclei 129,130

O

Observation 82

Oncotype Dx 96,200

One step nucleic acid amplification (OSNA) 139

Oophorectomy 206

Optimal cutting temperature compound 138

Ovarian function suppression 74,75,78,202,

203,206,207

Ovulation 69

P

Paget's disease 20,114,154,159,160

Palliative care 220,221

Pain

Chest wall pain 69

Joint pain 70

Papillary lesion 132,159

Micropapillary lesion 129,130,159

Papilloma 82

Florid papilloma 141

Intraductal papilloma 63,65,129

Paraffin block 168,170,172

Paraspinal disorder 69

Paresis 187

Paresthesia 187

Pathological finding 96,155,156

Pathological fracture 123

Pathology 70

Pattern 140,159,165

Peau d'orange 20,117,160

Pedigree 19

Pericardium 122

Peritoneum 122

Performance status 121,122,124,199,223,224

Permanent section 137,139,142

Phase

Analytic phase 145

Interpretation phase 145

Laboratory phase 145

Post-analytic phase 145

Pre-analytic phase 145,152

Phyllodes 57,129,132,154

Photon 182

Pleomorphism 157,158,159,165

Pleural 122,182,183

Pleurodesis 124

Pneumonitis 187,220

Position 180

Deep inspiration breath hold 180

Prone 180,187

Supine 180

Positron emission mammography (PEM) 22

Positron emission tomography (PET) 113,116,
218,223,224

Predictive value

Negative predictive value 63,64

Positive predictive value 7,58,63,64

Prevention 85

Pregnancy 90,102,107

Prognostic marker 200

Progression 124

Proliferation 69,129,132

Prosthesis 105

Proteinaceous background 128,129

Pulmonary embolism 207

Pulmonary function test 187

Q

Quadrant 149,155,194

Quadrantectomy 154,161

R

Radial scar 82,129,132,141

Radiation

Boost radiation 175,176,178,180,186,
194,195

Brachytherapy 178,192

Balloon catheter brachytherapy 192

Multi-catheter interstitial brachytherapy 192

Conventional radiation 176,186

Emergency radiation 123

External beam radiation 178,186,192,
193,195

Hypo-fractionated radiation 175,176,178,
179,186

Intraoperative radiation 94,178,192,193,
194,195

Electron beam Intraoperative radiation
(ELIOT) 192,193,194

INTRABEAM 192,193

Local ablative radiation 180

Omit radiation 175

Partial breast radiation 175,176,177,180,
186,192,194

Postmastectomy radiation 178

Stereotactic radiation 123,124

Whole breast radiation 108,124,176,194,195

Whole brain radiation 123,180,192

Radioisotope 117

Real time polymerase chain reaction (RT-PCR)
74,75,138,139

Reassure 60,67,71

Receptor

Estrogen receptor 29,81,96,118,158,168,
169,170,171,172,196,199,200,201,202,207,
210,218,219,220,222

Hormonal receptor 73,74,75,76,77,123,124,
178,199,201,202,203,205,206,207

Human epidermal growth factor receptor 2
(HER2) 73,74,75,76,77,81,96,118,124,158,
168,170,171,172,199,200,201,202,203,205,
210,218,219,220,222

Progesterone receptor 81,96,118,158,168,
169,170,171,172,199,200,201,202,218,219,
220,222

Reconstruction

Breast reconstruction 90,93,94,105,107,
118,122

Deferred breast reconstruction 122

Delay reconstruction 113

Immediate reconstruction 113,122

Recurrence

Axillary recurrence 180

Distant recurrence 178

Ipsilateral breast tumor recurrence free rate 175

Ipsilateral breast tumor recurrence rate 92,
93,95,175,194

Ipsilateral recurrence 91,92,93,95

- Nipple areolar complex recurrence 94
- Local recurrence 91,92,93,94,95,96,101,102,103,104,106,114,117,121,141,158,175,176,178,179,180,194,218
- Regional recurrence 175,176,178,179,180,181,218
- Recurrence score 74,75,96,200,202
- DCIS recurrence score 96
- Requisition form 136
- Residual cancer burden system 163
- Residual disease 204,205,206
- Response
- Complete pathological response 114,115,116,118,179,212,223
- Concentric shrinkage response 115,116
- Diffuse cell loss response 115,116
- Mosaic pattern response 115
- Partial pathological response 118,179,223
- Pattern of response 114,115
- Progressive disease response 118,223
- Stable disease response 223
- Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) criteria 222,223
- Retro-areolar 40,105,106
- Rib 183,184,185,187
- Risk 35
- Clinical risk 74,75
- Genetic risk 74,75
- Lifetime risk 35
- Relative risk 84,85,91,95
- Risk of malignant 127
- Risk factor 55,95,178,179
- Risk reduction 18,19,91
- ## S
- Sampling error 142
- Sarcoma 133,154,187
- Angiosarcoma 187
- Soft tissue sarcoma 187
- Scalp cooling 219
- Scapula 185
- Secondary malignancy 187
- Section submission 138
- Selective estrogen receptor down regulator (SERD) 78,220
- Fulvestrant 78,220
- Selective estrogen receptor modulator (SERM) 70,84,85,86
- Raloxifene 85,86
- Tamoxifen 70,73,78,84,85,86,91,92,93,96,168,178,203,206,207,208,209,220
- Toremifene 206
- Sentinel lymph node biopsy (SLNB) 95,106,108,113,117,118,121,137,196
- Sensitivity 7,23,24,57,58,59,63,64,89,106,134
- Seroma 104,186
- Sestamibi scan 22,24
- Side effect 70,175
- Simulation 180
- Shoulder stiffness 187
- Skeletal event 123,207
- Skin

Skin nodule 114,117
Skin thickening 48
Skin ulcer 114,117
Specificity 7,23,24,57,58,59,64,89,134
Specimen preparation 168
Spinal cord 123,182
Spinal cord compression 123,181
Spinal disorder 69
Stabilization 123
Sternum 184,185
Stroke 70
Stroma 132,141
 Sclerotic stroma 141
Subareolar area 141
Subcapsular area 121,138
Subcapsular sinus 138
Surgery 81,82,107,121,124,207
 Extent of surgery 116
 Surgical clip 103,113,116,118,186
Survival 90,91,92,93,102,104,106,121,163,172,
175,176,178,199,208,209,210
 Disease free survival 106,163,175,176,178,
179,199,208,209,210,212
 Locoregional recurrence free survival 179
 Progression free survival 121
 Overall survival 90,91,92,93,102,104,106,
121,163,172,175,176,178,179,199,208,209,
210,212
Surveillance 81,83
Sweating 207
Syndrome

Cowden syndrome 35
Li-Fraumeni syndrome 35
Post-thoracotomy syndrome 69

T

Talc 124
Target therapy 114
 Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) 79,
206,220,221,225
 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkl 79,220,
221,225
 Pertuzumab 79,205,212,213,214,220,221,
222,225,226
 Lapatinib 79,220,221,225,226
 Neratinib 221
 Tucatinib 221,225
 Trastuzumab 76,79,179,205,212,213,214,
220,221,222,225,226
Tattoo 113
Technetium colloid 137
Teratogenic effect 23
Terminal ductal lobular unit 83
Testosterone derivative 70
 Danazol 70
Thermoablation 124
Therapy
 Anti-HER2 therapy 170,199,202,205,206,
212,214,220,221
 Dual anti-HER2 therapy 212,214
 Endocrine therapy 73,74,75,76,79,163,199,
200,202,203,206,218,219,220,224

- Hormonal therapy 2,81
- Intraoperative radiation therapy 192,193,194,195
- Locoregional therapy 122,124,180
- Novel therapy 4
- Osteoclast inhibiting therapy 123
- Bisphosphanate 123
- Denosumab 123
- Radiotherapy 91,92,107,108,122,141,181,207
- Local ablative radiotherapy
- Stereotactic body radiotherapy (SBRT) 122,124,181
- Stereotactic body radiosurgery with volumetric intensity modulated arc therapy 124
- Systemic therapy 73,76,118,123,176,179,180,199,202,203,218,219,220,221
- Thromboembolic events 207
- Thyroid gland 183,184
- Time
- Cold ischemic time 147,152,168,172
- Fixation time 147,152,168,172
- Turnaround time 137
- Tissue
- Tissue embedding 138,168,172
- Tissue orientation 142
- Tissue processor 147,168
- Tissue submission 142
- Tracer 151
- Trachea 184
- Trauma 69
- Triple assessment 55,57,58,59,101,107,108,127,134
- Tumor 146,147,149,150,156,172
- Multicentric tumor 117,149,177,196
- Multifocal tumor 117,142,149,161,196
- Residual tumor 114,116,117,149,150
- Tumor antigen 169
- Tumor bed 150,163,175,186,192,193
- Tumor biology 121,124
- Tumor extension 155
- Tumor factor 199
- Tumor grade 179,196,199
- Tumor size 74,75,76,179,196,199
- Unicentric tumor 177,196
- Unifocal tumor 161,177,193,196

U

- Ultrasonography 1,19,56,57,63,65,70,82,83,101,102,118,186

V

- Vaginal dryness 70,207
- Vertebrae 123,182,183
- Vein
- Axillary vein 183
- Internal jugular vein 183
- Internal mammary vein 183
- Subclavian vein 183,185

View

Craniocaudal view (CC) 37,38,40,42,46,
47,50

Exaggerate view 41

Implant displacement view 41

Magnification view 41,44

Mediolateral oblique view (MLO) 37,38,
40,44,46

Pinch view 45

Spot compression view 41,44

Tangential view 46,47

True lateral view 41,46

Visceral crisis 78,219

Volume

Volume displacement 122

Volume replacement 122

W

Weight gain 70

Weight loss 187

