

## บทที่

## 1

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

### ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยฮอร์โมน (Adjuvant hormonal therapy)

#### 1. Tamoxifen

- 1.1 ในผู้ป่วย invasive carcinoma ที่มี hormone receptor เป็นบวก (ER and/or PR-positive)
- 1.2 ให้เป็นระยะเวลา 5-10 ปีขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยง โดยถ้าเป็นกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ควรพิจารณาให้ยา 10 ปี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือนหลังให้ Tamoxifen ครบ 5 ปีแล้ว
- 1.3 อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วย ductal carcinoma in situ (DCIS) ที่มี hormone receptor เป็นบวก (ER and/or PR positive) เพื่อประโยชน์ในการป้องกันการเกิดมะเร็งข้างตรงข้าม แต่ไม่มีข้อมูลเพิ่มอัตราการอยู่รอด โดยให้เป็นระยะเวลา 5 ปีเท่านั้นและไม่ให้ในผู้ป่วยที่มี ER และ PR negative

## 2. ยากลุ่ม Aromatase Inhibitors (AI) (letrozole หรือ anastrozole)

พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีผล Hormone receptor เป็นบวก (ER and/or PR-positive) โดยมีรายละเอียดดังนี้

- 1.1 ควรให้ยา AI แบบ sequential คือให้ AI 2 ปีต่อด้วย tamoxifen 3 ปี หรือ Tamoxifen 3 ปีต่อด้วย AI 2 ปี
- 1.2 ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ Tamoxifen และ/หรือทนต่อการใช้ Tamoxifen ไม่ได้ ให้ใช้ AI ได้ไม่เกิน 5 ปี
- 1.3 ในผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือนที่เป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่ กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง หมดประจำเดือนตามเกณฑ์การหมดประจำเดือน หลังให้ Tamoxifen ครบ 5 ปี อาจพิจารณาให้ AI ต่อเป็นเวลาไม่เกิน 2-5 ปี
- 1.4 ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง (1-3 ต่อมน) พิจารณาให้ AI ต่ออีก 2 ปีหลังได้ sequential AI ครบ 5 ปี
- 1.5 ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 4 ต่อมนขึ้นไป สามารถใช้ยา AI นาน 5-7 ปี

## 3. GnRH agonist (Leuprorelin)

พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือนที่มีข้อห้ามใช้ Tamoxifen และ/หรือทนต่อการใช้ Tamoxifen ไม่ได้ โดยให้ทุก 3 เดือนเป็นระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี (รวมเวลาที่ใช้ tamoxifen ด้วย) โดยอาจให้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับ aromatase inhibitors

สำหรับภาวะหมดประจำเดือน ควรพิจารณาดังนี้

- 1) อายุน้อยกว่า 60 ปี หมดประจำเดือนตามธรรมชาติอย่างน้อย 1 ปี ร่วมกับการตรวจระดับ hormone (FSH และ estradiol) ตาม criteria (ไม่ใช่ Chemotherapy-induced menopause)
- 2) อายุมากกว่า 60 ปี หรือหมดประจำเดือนจากผลของการผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้าง

## ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาเคมีบำบัด (Adjuvant Chemotherapy)

1. กลุ่ม triple negative (ER, PR และ HER2 negative ) ที่มีขนาดก้อน  $\geq 0.5$  เซนติเมตร
2. กลุ่ม HER2 enriched tumor (HER2 positive) ที่มีขนาดก้อน  $\geq 0.5$  เซนติเมตร
3. กลุ่ม ER และ/ หรือ PR positive ที่มี High risk ได้แก่ (ข้อใดข้อหนึ่ง)
  - 3.1 กรณีที่ไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง ร่วมกับ low ER/PR positivity หรือ grade II-III tumor หรือ HER 2 positive หรือ Ki-67  $> 20\%$  หรือก้อนมะเร็งขนาดใหญ่  $> 5$  เซนติเมตร (อย่างใดอย่างหนึ่ง)
  - 3.2 กรณีที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รักรั้ว 1-3 ต่อมน ร่วมกับ low ER/PR positivity หรือ grade II-III tumor หรือ HER 2 positive หรือ Ki-67  $> 20\%$  หรือก้อนมะเร็งขนาดใหญ่  $> 2$  เซนติเมตร (อย่างใดอย่างหนึ่ง)
  - 3.3 มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รักรั้ว  $\geq 4$  ต่อมน

### ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาเคมีบำบัด anthracycline

ยาที่ใช้ ได้แก่ สูตร doxorubicin/ cyclophosphamide (AC) หรือ FAC โดยให้ AC 4 รอบการรักษา หรือ FAC ไม่เกิน 6 รอบการรักษา พิจารณาในรายที่มีข้อบ่งชี้ของการให้ยาเคมีบำบัด หากไม่มีข้อห้ามของการใช้ยา anthracycline

### ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาเคมีบำบัด Taxane (Taxane-based adjuvant chemotherapy)

#### 1. ยากลุ่ม Taxane ได้แก่ การให้ Paclitaxel ในสูตรยาที่ 4 (Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) ตามด้วย Paclitaxel): กลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รั้งแล้ว ดังนี้

1.1 กลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รั้งแล้ว 1-3 ต่อมน และมี HER2 positive หรือ ER and PR negative

1.2 กลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รั้งแล้ว  $\geq 4$  ต่อมน

ยาสูตร TC (Docetaxel + cyclophosphamide) ให้ใช้ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการให้ doxorubicin ได้แก่ เคยได้รับ doxorubicin มาก่อน หรือ LVEF < 50% หรือมีประวัติหัวใจวาย หรือกรณี triple-negative ที่ไม่มีหรือมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง 1-3 ต่อมน หรือกรณี HER2-positive ที่ไม่มีมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง

### ข้อบ่งชี้การให้ Neoadjuvant chemotherapy

1. ใช้ในผู้ป่วยระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced breast cancer) ได้แก่ระยะ T3-T4 หรือมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง
2. ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้ และต้องการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation การใช้ neoadjuvant chemotherapy พิจารณาใช้ยาเช่นเดียวกับ adjuvant chemotherapy โดยพิจารณาใช้ยา Capecitabine เป็นการรักษาเสริมในกรณีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) ชนิด triple negative ที่ได้รับ neoadjuvant chemotherapy สูตร AC และ taxane มาก่อน ร่วมกับมีชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดที่ไม่ได้ pathological completed response (ยังมี residual invasive disease ในตัวก้อนมะเร็ง และหรือในต่อมน้ำเหลือง)

### ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยการให้ยาเจาะจงเซลล์มะเร็ง (Targeted Therapy)

#### ด้วยยา Trastuzumab

1. ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (Terminally ill) และ ECOG performance status 0-1
2. ไม่มีมีการกระจายของโรคมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น หลังจากที่มีการตรวจภาพรังสีที่เหมาะสม
3. กรณีที่ใช้รักษาเสริมหลังผ่าตัด ใช้ในกรณีผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่รั้งแล้ว โดยใช้ trastuzumab ร่วมกับ taxane
4. HER2 by IHC 2+ และมีการยืนยันด้วยการตรวจ ISH เช่น FISH, DISH เป็นผลบวกหรือ 3+ by IHC

5. มีการทำงานของหัวใจ ตรวจโดย 2D echocardiogram หรือ MUGA ได้ LVEF  $\geq$  50% โดยควรตรวจและประเมินการทำงานของหัวใจระหว่างการให้ยาเป็นระยะๆ ทุก 3-6 เดือน
6. พิจารณาใช้พร้อมกับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด (กลุ่ม Taxane) หรือ ตามหลังการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายไม่เกิน 3 เดือน แต่ห้ามใช้พร้อมกับยาในกลุ่ม Anthracycline
7. สูตรยาที่ใช้
  - 7.1 กรณี adjuvant setting
    - กรณีที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ให้ยา AC 4 cycles ตามด้วย trastuzumab/ taxane อีก 4 cycles และตามด้วย trastuzumab อีก 13-14 cycles
8. ขนาดยาและการบริหารยา
  - 8.1 loading dose 8 mg/kg IV หลังจากนั้น 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ หรือ
  - 8.2 loading dose 4 mg/kg IV หลังจากนั้น ให้ 2 mg/kg ทุกสัปดาห์ อาจพิจารณาในกรณีที่ให้ weekly paclitaxel

#### ข้อกำหนดในกรณีต้องหยุดยา Trastuzumab

- Symptomatic Heart failure ให้หยุดยา และงดใช้ยาต่อไป
- เมื่อมีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ (LVEF  $\leq$  50%) โดยไม่มีอาการของโรคหัวใจ ให้หยุดยาชั่วคราว และจะกลับมาใช้ได้ใหม่เมื่อ LVEF  $\geq$  50 % ภายในเวลา 4-8 สัปดาห์

#### ข้อบ่งชี้การรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน

1. ผล ER และ/หรือ PR เป็นบวก
2. ไม่มี visceral crisis หรือ rapidly progressive disease

#### หลักเกณฑ์การรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน

1. ให้ครั้งละ 1 ชนิด ไม่ให้หลายชนิดพร้อมกัน โดยชนิดของยาที่ใช้ขึ้นกับภาวะประจำเดือน
2. ไม่ให้พร้อมยาเคมีบำบัด
3. เปลี่ยนชนิดฮอร์โมนเมื่อโรคลุกลามเท่านั้น
4. ใช้เป็นยาลำดับแรกหรือการรักษาหลัก ยกเว้น ในกรณีที่มีการลุกลามที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต
5. ใช้เป็นการรักษาแบบ maintenance ภายหลังโรคคงที่ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งในกรณีนี้ให้ใช้เป็นยาเดี่ยว
6. ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเป็นวัยก่อนหมดประจำเดือนหรือวัยหลังหมดประจำเดือน
  - 6.1 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ยังมีหรือประจำเดือนอยู่หรือประจำเดือนหมดไปตามธรรมชาติไม่เกิน 1 ปี
    - 1) ฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้ คือ tamoxifen และควรพิจารณาทำ ovarian ablation (Bilateral oophorectomy เป็นหลัก)
    - 2) ฮอร์โมนตัวที่สองที่ใช้ ให้พิจารณาตามยาด้านฮอร์โมนเช่นเดียวกับผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน ดังข้อ 6.2
  - 6.2 ผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน

- 1) ยาด้านฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้คือ aromatase inhibitor หากยังไม่เคยได้ยามาก่อนหรือหยุดยาการรักษาหลังผ่าตัดเกิน 1 ปี หรือ ในกรณีที่เคยได้ aromatase inhibitor มาแล้วในการรักษาหลังผ่าตัดและหยุดยาน้อยกว่า 1 ปี หรือมีข้อห้ามใช้ aromatase inhibitor ให้พิจารณาใช้ยาลำดับถัดไป non-steroidal aromatase inhibitor เช่น letrozole หรือ anastrozole เป็นการรักษา ลำดับแรก เฉพาะในกรณีที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิด ER+/HER2-neg
- 2) ยาด้านฮอร์โมนลำดับถัดไปที่ใช้ในกรณีที่มีโรคกระดูกมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อยา ลำดับแรกกระษะหนึ่ง ได้แก่ tamoxifen หรือ megestrol acetate

### ข้อบ่งชี้การรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยยาเคมีบำบัด

1. ผู้ป่วยที่มีผล Hormone receptor (ER และ PR) เป็นลบ (Endocrine non-responsive)
2. ผู้ป่วยที่โรคกระดูกหรือต้องการรักษาด้วยฮอร์โมน
3. ผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายอย่างรวดเร็วและอาจมีอันตรายถึงชีวิต

### ข้อบ่งชี้การใช้สูตรยา ยกเว้นมีข้อห้ามการใช้ยา (แต่ละสูตรให้ได้ไม่เกิน 6 รอบต่อครั้ง ยกเว้น capecitabine ให้ได้ 8 รอบต่อครั้ง)

1. สูตรยา anthracycline based regimen (AC หรือ FAC)  
พิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ Adjuvant chemotherapy สูตร FAC, AC หลังผ่าตัด
2. สูตรยากลุ่ม taxane ได้แก่ paclitaxel หรือ docetaxel  
ในกรณีที่ได้ยา FAC, AC (Anthracycline-containing regimen) เป็นสูตรแรกหรือมีข้อห้ามในการใช้ Anthracycline-containing regimen ให้พิจารณาเริ่มด้วยยา paclitaxel (ลำดับที่ 2) ก่อนและเมื่อโรค progress สามารถใช้ยา docetaxel ได้ (กรณีไม่มีข้อห้าม) (ลำดับที่ 3)
3. capecitabine  
พิจารณาให้ในกรณีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ได้ anthracycline หรือ taxane มาก่อน หรือ มีข้อห้ามในการใช้ยาดังกล่าว (ให้ได้ไม่เกิน 8 รอบต่อครั้ง)
4. CMF พิจารณาให้ในกรณีที่ไม่เคยได้รับ CMF มาก่อน
5. gemcitabine เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยา carboplatin  
พิจารณาให้ในกรณีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ได้รับ anthracycline, taxane และ capecitabine มาก่อน
6. carboplatin  
พิจารณาให้ในกรณีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิด triple negative ที่ได้รับ anthracycline มาก่อน

**หมายเหตุ** ในการให้ยาภาพรวมถ้าโรคกำเริบขึ้นใหม่หลังหยุดยา ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป ในกรณีที่เคยมีการตอบสนองดี (PR, SD) ระหว่างให้ยา อาจพิจารณาให้ยาสูตรเดิมที่เคยตอบสนองดีนั้นๆ ได้อีก 1 ครั้ง ยกเว้น Anthracycline-containing regimen

## ข้อบ่งชี้การใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

### 1. Post mastectomy Radiotherapy (PMRT)

- 1.1 Four or more positive axillary lymph nodes
- 1.2 T3, T4 tumor
- 1.3 Positive or closed (<1 mm) surgical margin
- 1.4 One to three positive axillary nodes (T1-2, N1) โดยเฉพาะถ้ามีปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งได้แก่ ER/PR negative/triple negative/HER2+ tumor, young age/premenopause, large tumor >2 cm, nodal extracapsular extension, LVSI positive, high grade/high Ki67, inadequate axillary lymph node surgery, sentinel LN+ แต่ไม่ได้ทำ axillary lymph node dissection
- 1.5 T2N0 with multiple high-risk recurrence factors ได้แก่ large central/medial tumors >2 cm with <10 axillary nodes removed ร่วมกับเป็น high-grade, hormone receptor negative, หรือ LVSI positive
- 1.6 PMRT after neoadjuvant chemotherapy (NAC) ในกรณี ypN+, initial locally advanced disease (clinical stage IIb, III), clinical N1 ypN0 ที่ hormone receptor negative โดยฉายรังสีหลังเคมีบำบัดครบแล้ว 3-4 สัปดาห์หรือหลังผ่าตัด 4-12 สัปดาห์ สามารถให้รังสีพร้อมกับยาต้านฮอร์โมนและยาต้าน HER2 ครอบคลุม chest wall ± regional LN (RNI) ได้แก่ supraclavicular LN, axillary LN, internal mammary LN (เลือกฉายตามข้อบ่งชี้) dose 45-50 Gy in 25-28 fractions หรือ 40-42.5 Gy in 15-16 fractions ± boost scar/chest wall ใน T4 lesion หรือ gross/residual tumor

พิจารณาใช้เทคนิคการฉายรังสีที่สามารถครอบคลุมบริเวณที่ต้องการฉายได้อย่างเหมาะสมและลดปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติได้แก่ ปอด หัวใจ เส้นประสาท brachial plexus ให้ได้มากที่สุด ถ้าสามารถทำได้ เช่นการใช้ 3D, intensity modulated radiotherapy (IMRT), deep inspiratory breath hold (DIBH) technique

พิจารณาการใช้เทคนิคการฉายรังสีที่มีการถ่ายภาพรังสีผู้ป่วย ขณะอยู่ในห้องฉายรังสี (Image-guided radiation therapy (IGRT)) เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการฉายรังสี เช่น การใช้ portal image, electronic portal imaging device (EPID), การใช้ภาพ two-orthogonal view เทียบกับภาพ DRR, CT on rail, Cone beam CT (CBCT), surface imaging, electromagnetic transponders, inroom-MRI หรือ advanced techniques อื่น ๆ ที่ต้องการทำเพื่อจุดประสงค์ของการตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสี

### 2. Breast conservation therapy (BCT)

มีข้อบ่งชี้ในการให้ adjuvant radiation ตามหลัง breast conservative surgery ใน DCIS และ invasive mammary carcinoma โดยให้รังสีหลังผ่าตัด 4-12 สัปดาห์ ถ้าไม่ได้ให้ยาเคมีบำบัด หรือหลังเคมีบำบัดครบแล้ว 3-4 สัปดาห์ สามารถให้รังสีพร้อมกับยาต้านฮอร์โมนและยาต้าน HER2 ครอบคลุมเต้านม ± regional LN (RNI) ได้แก่ supraclavicular LN, axillary LN, internal mammary LN (เลือกฉายตามข้อบ่งชี้) dose 45-50 Gy in 25-28 fractions หรือ 40-42.5 Gy in 15-16 fractions ± boost tumor bed 10-16 Gy in 4-8 fractions

อาจพิจารณาใช้ ultra-hypofractionated whole breast RT without regional nodal irradiation 26 Gy in 5 fraction ในเวลา 1 สัปดาห์  $\pm$  tumor bed boost in selected T1-3 patients ที่มีข้อจำกัดในการมารับการฉายรังสีต่อเนื่องเป็นเวลานาน (ยังไม่มีข้อมูลระยะยาว ใช้ด้วยความระมัดระวัง)

พิจารณาใช้เทคนิคการฉายรังสีที่สามารถครอบคลุมบริเวณที่ต้องการฉายได้อย่างเหมาะสมและลดปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติได้แก่ ปอด หัวใจ เส้นประสาท brachial plexus ให้ได้มากที่สุด ถ้าสามารถทำได้ เช่น การใช้ 3D, intensity modulated radiotherapy (IMRT), deep inspiratory breath hold (DIBH) technique

พิจารณาการใช้เทคนิคการฉายรังสีที่มีการถ่ายภาพรังสีผู้ป่วย ขณะอยู่ในห้องฉายรังสี (Image-guided radiation therapy (IGRT)) เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการฉายรังสี เช่น การใช้ portal image, electronic portal imaging device (EPID), การใช้ภาพ two-orthogonal view เทียบกับภาพ DRR, CT on rail, Cone beam CT (CBCT), surface imaging, electromagnetic transponders, inroom-MRI หรือ advanced techniques อื่น ๆ ที่ต้องการทำเพื่อจุดประสงค์ของการตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสี

Accelerated partial breast irradiation (APBI) คือการให้รังสีเฉพาะบริเวณ tumor bed

พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่เหมาะสมตาม ASTRO evidence-based consensus statement 2017 suitable patient ได้แก่ อายุ  $\geq 50$  ปี, negative surgical margin  $\geq 2$  mm, T1N0 invasive ductal carcinoma ที่ hormone receptor positive/LVSI negative/unifocal/BRCA negative หรือ good-risk DCIS (screen-detected, low-intermediate nuclear grade, size  $\leq 2.5$  cm, margin  $\geq 3$  mm) โดยเทคนิคที่ใช้ในการทำ APBI ได้แก่

- Interstitial or balloon-based brachytherapy 34 Gy in 10 fractions BID
- External beam radiation (EBRT): 38.5 Gy in 10 fractions BID, 40 Gy in 15 fractions หรือ 30 Gy in 5 fractions QOD in 2 weeks using IMRT (preferred technique)
- Intraoperative radiotherapy (IORT): KV/orthovoltage X-ray (TAGIT trial) 20 Gy หรือ Electron beam (ELIOT trial) 21 Gy

อาจพิจารณาไม่ฉายรังสีหลังจาก breast conservative surgery (omit RT) ในกรณีต่อไปนี้

- Invasive breast cancer: T1-2 ( $\leq 3$  cm) N0 hormone receptor positive ไม่ใช่ grade 3 และ LVSI+ ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป และได้ endocrine therapy
- Good-risk DCIS: low to intermediate nuclear grade tumor ที่ขนาดไม่เกิน 2.5 cm ตรวจพบจาก mammogram, surgical margin  $\geq 3$  mm โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยอายุมาก มีโรคร่วมอื่น ๆ poor performance status/short life expectancy

### 3. Inoperable tumor

### 4. Palliative radiation therapy

เป็นการให้รังสีเพื่อบรรเทาอาการต่าง ๆ จากมะเร็ง ได้แก่ ความปวด เป็นแผลเลือดออก การกดเบียดหรืออุดกั้นอวัยวะ การกดทับไขสันหลัง (spinal cord compression) การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ (SVC obstruction) การแพร่กระจายไปที่สมอง (brain metastasis) เป็นต้น

โดยปริมาณรังสี จำนวนครั้งของการฉายแสง เทคนิคที่ใช้จะพิจารณาตาม สภาพของโรค prognosis, life expectancy, สภาพร่างกายของผู้ป่วย, socio-economic status, และความพร้อมของโรงพยาบาล

ผู้รักษา เทคนิคที่ใช้ได้แก่

- 2D/3D/IMRT dose 8 Gy single fraction, 20-25 Gy in 4-5 fractions, 30 Gy in 10 fractions หรือมากกว่านี้
- Stereotactic radiotherapy (SRS/SRT/SBRT) ในผู้ป่วย oligometastasis ที่มี good performance status, long life expectancy

**5. Locoregional recurrence** ที่ยังไม่มี distant metastasis และไม่เคยมิได้ radiation เทคนิคการฉายแสงคล้ายกับ adjuvant RT ส่วน ipsilateral breast recurrence after whole breast RT ถ้ายังสามารถผ่าตัดแบบสงวนเต้านมได้ อาจพิจารณาใช้ APBI

**6. Ovarian castration** สำหรับ metastatic disease ที่เป็น premenopause, hormone receptor positive ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

### แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัด

#### 1) ผู้ป่วยที่คลำไม่ได้ก้อนแต่ตรวจพบความผิดปกติด้วยภาพรังสีหรืออัลตราซาวด์ จากการคัดกรองโรค

ผู้ป่วยเหล่านี้อาศัยเกณฑ์ ACB-BIRADS (American College of Radiology - Breast Imaging Recording And Data System) ในการตัดสินใจว่าจะต้องตรวจเนื้อเยื่อหรือไม่ หากเป็น ACB-BIRADS 4a ขึ้นไป จะแนะนำให้มีการตรวจเนื้อเยื่อ (tissue diagnosis) มีเข็ม 2 แบบ แบบใช้ระบบสปริงธรรมดา หรือ ระบบอัตโนมัติแบบสูญญากาศช่วย (Mammotome) ซึ่งใช้กับหินปูนที่ผิดปกติ และหากเนื้อเยื่อมีความผิดปกติได้แก่ มี atypical cell หรือ malignancy ผู้ป่วยควรได้รับการผ่าตัดรักษาต่อไป

#### 2) ผู้ป่วยที่คลำก้อนได้ชัดเจน (palpable breast mass)

หากมีการตรวจพบก้อนเต้านมที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งเต้านม ควรมีการส่งตรวจทางรังสีแมมโมแกรม และอัลตราซาวด์เต้านม เพื่อดูว่ามีความผิดปกติจริงหรือไม่ (ACB-BIRADS 4,5) หากพบว่ามีความผิดปกติจริง ควรทำการเจาะชิ้นเนื้อส่งตรวจเซลล์วิทยาหรือเพื่อส่งพยาธิวิทยา ซึ่งมี 3 วิธี คือ

- (1) เจาะด้วยเข็มขนาดใหญ่ 14,16 gauge (Core needle biopsy)
- (2) เจาะด้วยเข็มขนาดเล็ก 21 หรือ 22 gauge (Fine Needle Biopsy: FNA)
- (3) การทำผ่าตัด (excision)

และหากผลการตรวจเซลล์ (cytopathology) หรือผลชิ้นเนื้อ (histopathology) บ่งบอกว่ามะเร็ง ก็ควรวางแผนการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อไป

**แผนการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมจะมี 2 ส่วนคือ ส่วนของเต้านม และส่วนของต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้**

#### 1. ส่วนของเต้านม

มีการผ่าตัดรักษาได้ 3 แบบใหญ่ โดยจะใช้วิธีใดขึ้นกับระยะ ชนิด การกระจายของมะเร็งในเต้านม ข้างนั้น และความประสงค์ของผู้ป่วย

- A. การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (การผ่าตัดเนื้อเต้านมบางส่วนร่วมกับการฉายแสง)
- B. การผ่าตัดเต้านมออกทั้งเต้านม

C. การผ่าตัดเนื้อเต้านมออกแต่สงวนผิวหนังไว้และเสริมสร้างขึ้นมาใหม่ด้วยเต้านมเทียม (breast prosthesis) หรือใช้เนื้อเยื่อผู้ป่วยเอง (autologous tissue) หรือใช้ทั้งเต้านมเทียม (breast prosthesis) ร่วมกับเนื้อเยื่อผู้ป่วยด้วย

## 2. ส่วนของต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

หากมีก้อนต่อมน้ำเหลืองรักแร้โตหรือมีความผิดปกติ ควรแนะนำให้เจาะตรวจถ้าคลำได้ชัดเจน แต่ถ้าคลำไม่ได้ก็ควรส่งให้แผนกรังสีวินิจฉัยเจาะตรวจโดยใช้อัลตราซาวด์ช่วยการเจาะ

ส่วนกรณีที่ทราบแน่ชัดว่ามะเร็งนั้นมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้ว อาจทราบได้จาก การตรวจร่างกาย อัลตราซาวด์ หรือแมมโมแกรม หรือแม้กระทั่งทราบจากการเจาะตรวจต่อมน้ำเหลือง ด้วยเข็ม แสดงว่าผู้ป่วยนั้นควรรับการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองรักแร้ทั้งระดับ 1 และ 2 (axillary lymph node dissection)

แต่ในปัจจุบันพบว่ามะเร็งเต้านมมักตรวจพบได้เร็วขึ้น พบระยะที่ 1,2 จำนวนมากขึ้น และมักไม่มี หลักฐานแน่ชัดว่าต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้มีเชื้อมะเร็งหรือไม่ ไม่ว่าจะดูจากแมมโมแกรม อัลตราซาวด์เต้านม ที่พบลักษณะต่อมน้ำเหลืองปกติ หรือเจาะตรวจก็ไม่พบเชื้อมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง สมควรเลือกผ่าตัด ตรวจต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้แบบ Sentinel lymph node biopsy โดยวิธีฉีดสี (1% isosulfan blue) หรือสารกัมมันตรังสีนำทางไปหาต่อมน้ำเหลืองเพื่อตัดไปตรวจ ไม่จำเป็นต้องตัดต่อมน้ำเหลืองระดับ 1 และ 2 ทั้งหมดออกก็ได้ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนคือ lymphoedema ที่อาจเกิดขึ้นในอนาคตได้

## ข้อบ่งชี้ในการใช้เต้านมเทียม (breast prosthesis) เพื่อการเสริมสร้างเต้านมทดแทน (breast reconstruction)

1. เป็นมะเร็งเต้านมที่ศัลยแพทย์วางแผนที่จะตัดเนื้อเต้านมออกทั้งเต้านมและทดแทนเนื้อเต้านมด้วยเต้านมเทียม (breast prosthesis) (Immediate breast reconstruction)
2. ต้องเป็นมะเร็งที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีรักษา (Adjuvant radiation) ภายหลังการผ่าตัด
3. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ถูกตัดเต้านมไปแล้วแต่ต้องการสร้างเต้านมขึ้นมาใหม่ด้วยเต้านมเทียม (delayed breast reconstruction)
4. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะเป็นมะเร็งเต้านมสูงมากหรือพันธุศาสตร์ผิดปกติซึ่งมีหลักฐานทางการแพทย์แนะนำให้ผ่าตัดเนื้อเต้านมออกก่อนจะเกิดโรคมะเร็งเต้านม (prophylactic mastectomy)

## ข้อบ่งชี้การตรวจพันธุศาสตร์เกี่ยวกับมะเร็งเต้านม (plasma BRCA mutation)

1. มะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 35 ปี
2. มะเร็งเต้านมชนิด TNBC ที่อายุน้อยกว่า 40 ปี
3. มะเร็งเต้านมพร้อมกัน 2 ข้าง
4. มีประวัติญาติใกล้ชิด first degree เป็นมะเร็งเต้านม 2 คนขึ้นไป
5. ประวัติญาติสายตรงใกล้ชิด first degree relative มี BRCA gene mutation

Protocol เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

Protocol 1 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
1	CMF (preferably oral regimen)	q 28 days	cyclophosphamide	100 mg/m <sup>2</sup> /day PO day 1-14	100	14	6	8,400
			Methotrexate	40 mg/m <sup>2</sup> IV day1, 8	40	2	6	480
			5-fluorouracil	600 mg/m <sup>2</sup> IV day1, 8	600	2	6	7,200
2	AC	q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> IV day1	60	1	4	240
			cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV day1	600	1	4	2,400
3	FAC (CAF)	q 21 days	cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> IV day1	500	1	6	3,000
			Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> IV day1	50	1	6	300
			5-fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> IV day1	500	1	6	3,000
4	AC followed by paclitaxel as described	q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> IV day1	60	1	4	240
			cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV day1	600	1	4	2,400
			followed by paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> IV day1	175	1	4	700
		q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> IV day1	60	1	4	240
			cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV day1	600	1	4	2,400
		q 7 days	followed by paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> IV day1	80	1	12	960
5	TC*	q 21 days	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> IV day1	75	1	4	300
			cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV day1	600	1	4	2,400

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
6	Capecitabine**	q 21 days	Capecitabine	1,000-1250 mg/m <sup>2</sup> PO bid pc day1-14	2,000-2,500	14	8	240,000-280,000
7	Trastuzumab*** เป็นบัญชียา จ.2	q 21 days	Trastuzumab	loading dose 8 mg/kg IV หลังจากนั้น 6 mg/kg	8 mg/kg IV หลังจากนั้น 6 mg/kg	1 1	1 17	8 mg/kg 102 mg/kg (1 ปี)
		Weekly	Trastuzumab	loading dose 4 mg/kg IV หลังจากนั้นให้ 2 mg/kg	4 mg/kg IV หลังจากนั้น ให้ 2 mg/kg	1 1	1 51	4 mg/kg 102 mg/kg (1 ปี)
		Weekly x 12	Trastuzumab	loading dose 4 mg/kg IV หลังจากนั้นให้ 2 mg/kg	4 mg/kg IV หลังจากนั้น ให้ 2 mg/kg	1	1 11	4 mg/kg 22 mg/kg 78 mg/kg

การให้ยาเคมีบำบัดระยะแรกเลือกสูตรใดขึ้นอยู่กับภาวะผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

\* สูตร TC ใช้ตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ด้านบนเท่านั้น

\* สูตร capecitabine ใช้ตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ด้านบนเท่านั้น

\*\*\* เป็นการให้ยาเจาะจงเซลล์มะเร็ง (Targeted Therapies) โดยระยะเวลาใช้ยาไม่เกิน 1 ปีในกรณีเกิด Symptomatic Heart failure ให้หยุดยา และงดใช้ยา หรือกรณีเมื่อมีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ (LVEF≤50%) โดยไม่มีอาการของโรคหัวใจ ให้หยุดยา และจะกลับมาใช้ใหม่ได้เมื่อ LVEF≥50 % ภายในเวลา 4-8 สัปดาห์

**Protocol 2 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย**

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
1	CMF	q 28 days	cyclophosphamide	100 mg/m <sup>2</sup> /day PO day 1-14	100	14	6	8,400
			Methotrexate	40 mg/m <sup>2</sup> IV day1, 8	40	2	6	480
			5-FU	600 mg/m <sup>2</sup> IV day1, 8	600	2	6	7,200
2	FAC (CAF)	q 21 days	5-FU	500 mg/m <sup>2</sup> IV	500	1	6	3,000
			Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> IV	50	1	6	300
			cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> IV	500	1	6	3,000
3	AC	q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> IV	60	1	6	360
			cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV	600	1	6	3,600
4	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> IV over 3 hours	175	1	6	1,050
5	Docetaxel	q 21 days	Docetaxel	75-100 mg/m <sup>2</sup> IV over 1 hours	75-100	1	6	450-600
6	Capecitabine	q 21 days	Capecitabine	1,000-1,250 mg/m <sup>2</sup> PO bid pc day 1-14	2,000-2,500	14	8	240,000-280,000
7	Carboplatin	q 21 days	Carboplatin	5 AUC D1	5	1	6	30

การใช้ยา ให้ใช้ตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ด้านบน

1. สูตร 1-5 และ 7 ใช้ยา 6 รอบการรักษา
2. สูตร 6 ใช้ยา 8 รอบการรักษา

**Protocol 3 ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก**

ลำดับที่	กลุ่มฮอร์โมน	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/day)	Year	จำนวนที่ใช้รวม (เม็ด)*****
1	Antiestrogen: Tamoxifen*	20 mg/day per oral	20	5-10 ปี	1,825-3,650
2	Aromatase inhibitors (AI)**,**:** Letrozole Anastrozole	2.5 mg/day per oral	2.5	5-7 ปี	1,825-2,555
		1 mg/day per oral	1	5-7 ปี	1,825-2,555

- \* สำหรับ Tamoxifen ระยะเวลาที่ให้ฮอร์โมน 5-10 ปี (ในกรณีที่มีการแพร่กระจายไปในต่อมน้ำเหลือง ให้ 10 ปี)
- \* ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนหากจำเป็นต้องใช้ AI แนะนำให้แบบ sequential คือให้ AI 2 ปีต่อด้วย tamoxifen 3 ปี หรือ tamoxifen 3 ปีต่อด้วย AI 2 ปี
- \* ในผู้ป่วยที่มีประจำเดือนที่เป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่ กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้วกลายเป็นผู้ป่วยหมดประจำเดือนหลังให้ Tamoxifen ครบ 5 ปี อาจพิจารณาให้ AI ต่อระยะเวลา 2-5 ปี (กรณีที่ไม่เคยได้ AI มาก่อน)
- \*\*\* ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่ กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง (1-3 ต่อมน้ำ) พิจารณาให้ AI ต่ออีก 2 ปีหลังได้ sequential AI ครบ 5 ปี
- \*\*\* ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่ กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 4 ต่อมน้ำขึ้นไป สามารถใช้ยา AI นาน 5-7 ปี
- \*\*\*\*\* การจ่ายยาครั้งละไม่เกิน 3 เดือนใน 2 ปีแรก หลังจากนั้นจ่ายยาครั้งละไม่เกิน 6 เดือน

**Protocol 4 ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษามะเร็งเต้านม ระยะแพร่กระจาย**

ลำดับที่	กลุ่มฮอร์โมน	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/day)	จำนวนที่ใช้รวม (mg/visit)*
1	<b>Antiestrogen:</b> Tamoxifen	20 mg/day per oral	20	Maximum $\leq$ 1,800 mg/visit ( $\leq$ 90 days/visit)
2	<b>Aromatase inhibitors:</b> Letrozole	2.1 mg/day per oral	2.5	Maximum $\leq$ 225 mg/visit ( $\leq$ 90 days/visit)
	Anastrozole	1 mg/day per oral	1	Maximum $\leq$ 225 mg/visit ( $\leq$ 90 days/visit)
3	<b>Progestin:</b> Megestrol acetate	160 mg/day per oral	160	Maximum $\leq$ 14,400 mg/visit ( $\leq$ 90 days/visit)

ระยะเวลาที่ให้ฮอร์โมนจนกว่าโรคกำเริบ

\*การจ่ายยาครั้งละไม่เกิน 3 เดือน