

บทบาทของรังสีรักษาในเนื้องอกเต้านมชนิด DCIS (Ductal carcinoma in Situ)

พญ.กิตติวดี ศักดิ์ศรีชัย อธิกคุณากร

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

DCIS คือ เป็นภาวะที่เซลล์มีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติแต่เซลล์มะเร็งอยู่ในท่อน้ำนมของเต้านม และไม่มีการ invasion คือไม่มี disrupt basement membrane หรือไม่ลุกลาม surrounding breast stroma โอกาสการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองน้อยมาก มักจะอยู่แต่ในเต้านม การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองนั้นมักพบร่วมกับการพบ focus ของ invasive

ในสมัยก่อน ผู้ป่วยมักมาด้วย DCIS ที่ก้อนใหญ่ มี nipple discharge และมักมี invasive component แต่เนื่องจากปัจจุบัน ผู้ป่วยมาคัดกรองมะเร็งเต้านมมากขึ้น จึงมักพบก้อนเล็ก ส่งผลให้มี breast cancer free survival ที่ดีขึ้นมาก^[1]

การรักษาเฉพาะที่ (local treatment) คือการผ่าตัดซึ่งได้แก่ การผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า หรือ การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (breast conserving surgery) ผู้ป่วยที่ผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า มักทำในผู้ป่วยที่มีโรคค่อนข้างมากเช่นพบรอยโรคตั้งแต่ 2 quadrants ของเต้านมขึ้นไป ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่จำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดยกเว้นในผู้ป่วยที่มี positive margin สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมการฉายรังสีตามหลังถือเป็นมาตรฐานในการรักษา

ดัชนีบอกการพยากรณ์โรคและเครื่องมือต่างๆ (Prognostic index)

1. Van Nuys Prognostic Index (VPNI) เป็นวิธีการให้คะแนนเพื่อดูโอกาสของการกำเริบ โดย คะแนนคิดจาก grade, ขนาดก้อน, การมี comedo necrosis และ margin ตามตารางที่ 1 การศึกษาของ Silverstein ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน 3-4 มี local recurrence free survival ที่สูงมากและไม่มีความแตกต่างระหว่างฉายรังสีหรือไม่ฉายรังสี ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีคะแนน 5-7 การฉายรังสีจะมี local recurrence free survival ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับรังสีรักษาเสริม ส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนน 8-9 นั้นมี recurrence rate มากกว่า 60% แม้จะฉายรังสี^[2]

แต่หลังจากนั้นการศึกษาของ Schouten^[3] พบว่า อายุ เป็นหนึ่งในปัจจัยของการกำเริบด้วย จึงได้มีการเพิ่มอายุเข้าไปเป็นอีกตัวแปร เรียกชื่อใหม่ว่า modified VPNI^[4] ดังตารางที่ 2 การศึกษานี้รายงานผลผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการฉายรังสีหรือไม่หลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม โดยมีข้อแนะนำหลังการผ่าตัดว่าควรมีการรักษาเพิ่มเติมอย่างไร ดังตารางที่ 3 อย่างไรก็ตามมีการศึกษาออกมามีเกี่ยวกับการใช้ VPNI ว่าการใช้ VPNI อย่างเดียวอาจไม่สามารถทำนายอัตราการกำเริบของ DCIS ได้เนื่องจากไม่สามารถใช้กับข้อมูลผู้ป่วยจากสถาบันอื่น^[5,6]

ตารางที่ 1 แสดง Van Nuys Prognostic Index

Predictor	score		
	1	2	3
size of tumor (mm.)	<= 15	16-40	>40
margin width (mm.)	>10	1-10	<1
Grade	non high grade, no comedo necrosis	non high grade with comedo necrosis	high grade with or with out comedo necrosis

ตารางที่ 2 แสดง modified VPNI

parameter	score 1	2	3
nuclear grade	non high nuclear grade without necrosis	non high nuclear grade with necrosis	high nuclear grade with or without necrosis
margin	>= 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
size	<= 15 mm	16-40 mm	> 40 mm
age	>60	40-60	< 40

2. Memorial Sloan Kettering Cancer Center DCIS Nomogram ^[7]

Nomogram จาก Memorial Sloan Kettering Cancer เพื่อพยากรณ์โอกาสการกำเริบที่ 5 และ 10 ปี สามารถใช้เพื่อช่วยในการตัดสินใจในการรักษา ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่ใช้ใน nomogram ได้แก่ อายุ ประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมในครอบครัว การพบเจอก่อนครั้งแรกจากการคลำได้หรือจากการตรวจแมมโมแกรม ได้รับการฉายรังสีหรือไม่ ได้รับยาต้านฮอร์โมนหรือไม่ nuclear grade, necrosis, margin, จำนวนครั้งที่ผ่าตัดและปีที่ได้รับการผ่าตัด จากภาพที่ 1 มีหลายการศึกษาที่พบว่า nomogram นี้สามารถใช้ได้จริงทั้งในผู้ป่วยคอเคเซียนและเอเชีย ^[8,9]

3. 12-gene DCIS score assay

Oncotype Dx Breast DCIS Score เป็นการใช้ multi-gene assay เป็นครั้งแรกในการประเมินความเสี่ยงของการกำเริบที่ 10 ปีทั้งการกำเริบที่เป็น DCIS หรือ invasive ซึ่งมีสองการศึกษาที่ได้นำผู้ป่วยมาใช้ ซึ่งสามารถจำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามความเสี่ยงและการ expression ของ 12 genes ประกอบไปด้วย gene ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง 7 gene และ gene อ่างอิง 5 gene ^[10,11] การศึกษาของ Alvarado ศึกษาการใช้

ตารางที่ 3 แสดงคำแนะนำหลังจากรวมคะแนนตาม Modified VPNI

score	recommend treatment
4-6	excision alone
7-9	excision with radiation
10-12	mastectomy

genomic testing กับการตัดสินใจการฉายรังสี พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการแนะนำการฉายรังสีถึง 30% เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังทำ assay และพบว่า DCIS score เป็นปัจจัยสำคัญที่สุดในการตัดสินใจวางแผนการรักษา ^[12]

การผ่าตัดใน DCIS และ margin

การศึกษาย้อนหลังจากความร่วมมือของ the Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology และ the American Society for Clinical Oncology ^[13] เพื่อตอบคำถามว่า ขนาด margin เท่าไรที่สามารถลดอัตราการกำเริบในเต้านมข้างที่ผ่าตัดแบบสงวนเต้านม การศึกษานี้ทำในรายงานกว่า 20 การศึกษา ผู้ป่วย



Breast Cancer Nomogram: Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Recurrence

TEXT SIZE

In consultation with a physician, this tool can be used by patients who have had breast-conserving surgery to treat ductal carcinoma in situ (DCIS) to predict the likelihood that their breast cancer will return in the same breast that was originally treated. Patients can use this information to make decisions regarding various treatment options, such as radiation therapy and anti-estrogen therapy.

Enter Your Information Clear Calculate >

Age at Diagnosis
Enter age at the time of diagnosis. years old (25 to 90)

Family History? YES
Select YES if there are first- (e.g., mother or sister) or second-degree (e.g., paternal aunt or grandmother) relatives with breast cancer.

Presentation
Select Clinical if there was an abnormality on physical examination; select Radiologic if an abnormality was seen only on breast imaging studies (e.g., mammography).

Adjuvant Radiation Therapy? YES
Select YES if radiation therapy is given after breast-conserving surgery.


Your Results

Learn more about your results below.

Probability of Recurrence	5 Year	
	10 Year	

Make an Appointment

Call us to schedule an appointment or contact us online



ภาพที่ 1 แสดง Memorial Sloan Kettering Cancer Center DCIS Nomogram (<http://nomograms.mskcc.org/breast/DuctalCarcinomaInSituRecurrencePage.aspx>)

7883 คน พบว่า positive margin มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการกำเริบเฉพาะที่ และไม่สามารถลดอัตราการกำเริบได้จากการฉายรังสี สำหรับผู้ป่วยที่ผ่าตัดแล้วเป็น negative margin พบว่า negative margin มี ipsilateral breast tumor recurrence (IBRT) น้อยกว่า positive margin ประมาณครึ่งหนึ่ง (โดย positive margin คือ ink on DCIS) และผู้ป่วยที่มี margin 2 มม. มี IBRT ที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่มี margin น้อยกว่านี้ ดังนั้นการศึกษานี้ จึงแนะนำให้ใช้ margin 2 มม. ว่าเพียงพอใน DCIS และในผู้ป่วยที่มี margin น้อยกว่า 2 มม. อาจต้องไปผ่าตัดเพิ่ม

NICE guideline ^[14] ของฝั่งยุโรปแนะนำว่าหากมี resected margin positive คือมี DCIS ที่ radial margin แนะนำให้ผ่าตัดเพิ่ม (re-excision หรือ mastectomy) แต่หาก DCIS ห่างจาก margin มากกว่า 0 มม. แต่น้อยกว่า 2 มม. ให้คุยกับผู้ป่วยเกี่ยวกับ risk/benefit และอาจพิจารณาทางเลือกการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด

การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

มีหลายการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่ม แสดงผลการศึกษาไปในแนวทางเดียวกันถึงผลประโยชน์ของการลดการ

กำเริบเฉพาะที่ด้วยการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

การศึกษา NSABP B 17 ^[15] สุ่มผู้ป่วย 813 คนเป็น 2 กลุ่ม คือไม่ได้รับการฉายรังสีหลังผ่าตัด และได้รับการฉายรังสี 50 Gy 25 ครั้ง ผลการศึกษาที่ติดตามไป 15 ปีพบว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่จาก 35% เปรียบเทียบกับ 19.8% โดยลดการกำเริบเฉพาะที่ที่เกิดจาก invasive ลดลงจาก 19.6% เป็น 10.7% (p<0.001) หรือลดเป็นสัดส่วน 52% ได้อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และลดการกลับเป็นซ้ำจาก DCIS เป็นสัดส่วน 47% คือจาก 15.4% เหลือเพียง 9.0%(p<0.001)

การศึกษาของ EORTC 10853 ^[16] ศึกษาในผู้ป่วย 1010 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือไม่ได้ฉายรังสี และฉายรังสี 50 Gy 25 ครั้ง ผลการศึกษาค้นคว้ากับการศึกษาของ NSABP B17 ว่าการฉายรังสีลดการกำเริบเฉพาะที่ได้โดย 4-yr local relapse free คือ 84% ในกลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียวและ 91% ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีด้วย (p=0.005, HR 0.62) ซึ่งสัดส่วนการลดลงนั้นคล้ายกันทั้งใน invasive และ non invasive

การศึกษา SweDCIS ^[17] สุ่มผู้ป่วย 1046 คนเมื่อศึกษาไป 8 ปี พบว่าการฉายรังสีลดการกำเริบได้จาก 27% เหลือ

12% ในการศึกษานี้กลุ่มฉายรังสี มี 80% ฉายรังสี 50 Gy ใน 25 ครั้ง และ 13% ปริมาณรังสีคือ 48 Gy ใน 20 ครั้ง

Meta- analysis จาก Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group ^[18] เก็บข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม 4 การศึกษาที่ทำการศึกษาก่อนปี 1995 ซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยสองกลุ่ม กลุ่มที่ไม่ได้ฉายรังสีและได้ฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ผู้ป่วยทั้งหมด 3729 คน พบว่าการฉายรังสีเสริมสามารถลดโอกาสการกำเริบของเต้านมข้างเดิมที่ 10 ปี (10-year risk of any ipsilateral breast events) 15.2% จาก 28.1% เหลือ 12.9% โดยที่ไม่ขึ้นกับอายุ การฉายรังสีด้านฮอริซอน margin, grade, comedonecrosis, ขนาดก้อน อย่างไรก็ตาม การฉายรังสีไม่มีผลในเรื่องอัตราการตายจากโรคมะเร็งเต้านม หรืออัตราการตายจากสาเหตุอื่นๆ

การฉายรังสีแบบ hypofractionated irradiation

เริ่มต้นจากการมี randomized controlled trial ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบสงวนเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ^[19-22] ซึ่งผลการศึกษานี้ไม่มีมีความแตกต่างกันของอัตราการกำเริบเฉพาะที่และเรื่องความสวยงามหรือผลข้างเคียงจากการฉายรังสี จึงเริ่มมีการนำมาใช้ในผู้ป่วย DCIS โดยมีผลการศึกษาแบบย้อนหลังเป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ การศึกษาจาก Ciervide ^[23] ศึกษาในผู้ป่วย DCIS 145 คน ติดตามไป 5 ปี ใช้การฉายรังสี 42-48 Gy ใน 15 ครั้ง พบว่าการกำเริบเฉพาะที่เท่ากับ 4%, การศึกษา Hathout ^[24] ศึกษาในผู้ป่วย 440 คน ใช้ปริมาณรังสีคือ 42.7 Gy ใน 16 ครั้งและตามด้วย boost 10 Gy ใน 4 ครั้ง พบอัตรา

การกำเริบเฉพาะที่ 3% โดย 30% ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบนั้นเป็นแบบ invasive, การศึกษาของ Williamson ^[25] ศึกษาในผู้ป่วย 266 คน ติดตามไป 3.76 ปี การศึกษานี้มีผู้ป่วย 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม 50 Gy ใน 25 ครั้ง กลุ่ม 42.4 Gy ใน 16 ครั้ง และกลุ่ม 40 Gy ใน 16 ครั้งและตามด้วย boost 12.5 Gy ผลการศึกษาพบว่าอัตราการกำเริบไม่แตกต่างกันไม่ว่าจะเป็นการฉายรังสีแบบ conventional หรือ hypofraction คือ 7% vs 6%, การศึกษาของ Lalani ^[26] ศึกษาในผู้ป่วย 1609 คน ติดตามไป 9.2 ปี มีผู้ป่วย 2 กลุ่มคือ 50 Gy ใน 25 ครั้ง และ 42.4 Gy ใน 16 ครั้ง พบว่า local free survival rate ไม่แตกต่างกันคือ 86% เปรียบเทียบกับ 89% ข้อมูลสรุปการศึกษาแสดงในตารางที่ 4

การศึกษาแบบ randomized trial คือ RTOG 9804 ^[27] ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วย low risk DCIS คือ univocal < 2.5 ซม. เป็น low หรือ intermediate nuclear grade และมี margin มากกว่า 3 มม. ทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ ไม่ฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม และฉายรังสีในกลุ่มฉายรังสีนั้นมีผู้ป่วย 2 กลุ่มคือ ใช้ปริมาณรังสี 50-50.4 Gy ใน 25-28 ครั้ง และ 42.5 Gy ใน 16 ครั้ง ผลการศึกษานี้พบว่า การฉายรังสีสามารถลดการกำเริบของโรคได้

American Society For Radiation Oncology (ASTRO) ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติ ปี 2018 กล่าวว่า การฉายรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมสามารถใช้ hypofractionation ได้ทั้งผู้ป่วย DCIS และ invasive ^[28]

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษาการใช้ Hypofractionation ใน DCIS ^[23-26]

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาติดตาม (ปี)	Fractionation (Gy/fractions)	IBTR(%)
Ciervide ^[23]	145	5	42/15 40.5/15 + SIB 7.5/15	4.1% (no invasive)
Hathout ^[24]	440	4.4	42.7/16 + SeQ 10/4	3% (30% invasive)
Williamson ^[25]	266	3.76	50/25 42.4/16 40/16 + 12.5 boost	6% 7%
Lalani ^[26]	1609	9.2	50/25 42.4/16	LFS 86% 89%

คำย่อ: IBTR : ipsilateral breast tumor recurrence

LFS : local recurrence-free survival

การฉายรังสีแบบ partial breast irradiation

หลักการและเหตุผลของการฉายรังสีแบบ partial breast เนื่องจากส่วนใหญ่การกำเริบเฉพาะที่ของโรคนั้น มักเกิดที่ตำแหน่งเดิม การฉายรังสีแบบ partial breast นอกจากจะลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีแล้ว ยังลดผลข้างเคียงของรังสีไปยังอวัยวะข้างเคียงด้วย วิธีการนี้เริ่มใช้ใน invasive เช่นเดียวกัน จากผลการศึกษาในตารางที่ 5 ซึ่งประกอบไปด้วยหลายเทคนิค^[29-35] โดย ASTRO guideline ปี 2009^[36] ได้จัดให้ DCIS อยู่ในกลุ่ม cautionary แต่ได้เปลี่ยนเป็นกลุ่ม suitable ใน guideline ปี 2017 โดยจะต้องมีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ทุกข้อได้แก่ เป็น DCIS ที่ screen-detected, low หรือ intermediate nuclear grade, ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.5 ซม. และ margin ตั้งแต่ 3 มม.ขึ้นไป^[37]

การศึกษา RAPID^[34] ศึกษาในผู้ป่วย 2135 คนอายุ 40 ปีขึ้นไป เป็น DCIS หรือ invasive ที่ขนาดไม่เกิน 3 ซม. และ negative margin แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มฉายรังสี

whole breast โดยมีทั้ง conventional และ hypofraction regimen และอีกกลุ่มคือฉายรังสี partial breast แบบ external beam ใช้ปริมาณรังสี 38.5 Gy ใน 10 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่าไม่มีผลข้างเคียง grade3 และพบว่าการฉายรังสีแบบ partial breast ให้ผล cosmesis ที่ 3 ปีแย่กว่าการฉายทั้งเต้าจากการประเมินของแพทย์ผู้รักษา พยาบาลและผู้ป่วย

อีกการศึกษาคือ NSABP B 39^[33] ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น DCIS และ invasive ก้อนไม่เกิน 3 ซม. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มได้แก่ whole breast (50-50.4 Gy ใน 25-28 ครั้ง) และตามด้วย boost ถึง 60-66.6 Gy และอีกกลุ่มคือ partial breast โดยใช้รังสีรักษาหลายเทคนิคคือ multi-catheter brachytherapy หรือ balloon catheter 34 Gy (3.4Gy/F), external beam 38.5Gy (3.85 Gy/F) เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 41 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่องผลข้างเคียงระหว่างกลุ่มที่ฉาย whole breast กับกลุ่ม partial breast

ตารางที่ 5 แสดงการศึกษาของ partial breast irradiation หลากหลายเทคนิค^[29-35]

การศึกษา	ชนิดของ APBI	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ระยะเวลาติดตาม (ปี)	อัตราการกำเริบเฉพาะที่	ผลแทรกซ้อน/ความสวยงาม
William Beaumont ^[29]	interstitial	199	10	12yr LR 3.8% WBI vs 5% APBI	
GEC ESTRO ^[30]	interstitial	1184	6.5	5yr LR 0.9 WBI vs 1.4% APBI	reduced breast pain in APBI
RTOG 9517 ^[31]	interstitial	99	6	5yr LR 3-6%	66% excellent cosmesis, 13% grade 3 skin toxicity
Mammosite registry ^[32]	mammosite interstitial	1449	5	5yr LR 3.8%	91% excellent/good cosmesis
NSABP B 39 ^[33]	external beam	1367	3		3% grade 3 fibrosis
RAPID ^[34]	external beam	2135	3		increase adverse cosmesis in APBI
RTOG 0319 ^[35]	external beam	520	5	5yr IBTR 1.5%	reduced acute and chronic toxicity with APBI, improved cosmesis with APBI

APBI : accelerated partial breast irradiation

LR : local recurrence

IBTR : ipsilateral breast tumor recurrence

การฉายรังสีเพิ่มบริเวณ tumor bed (tumor bed boost)

มีหลายการศึกษาที่เป็น retrospective ที่ศึกษาประโยชน์ของการ boost ว่าได้ประโยชน์สำหรับการลดการกำเริบเฉพาะที่หรือไม่ จากตารางที่ 6 จะเห็นได้ว่ามีทั้งการศึกษาที่รายงานผลว่า boost ได้และไม่ได้ประโยชน์ เมื่อดูในรายละเอียดของแต่ละการศึกษาพบว่า ในการศึกษาที่ boost ได้ประโยชน์นั้น ลักษณะของผู้ป่วยอาจมีส่วนเกี่ยวข้อง เช่น การศึกษา Omlin^[38] ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุน้อยกว่า 45 ปี แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มไม่ได้รังสีหลังการผ่าตัด กลุ่ม

ฉายรังสีไม่มี boost และกลุ่มฉายรังสีมี boost ผลการศึกษาสรุปได้ว่าการฉายรังสีช่วยลด local relapse ได้ โดยการ boost จะลด local relapse ได้มากขึ้น อีกการศึกษาของ Monteau^[40] ซึ่งศึกษาผู้ป่วย DCIS และมี margin closed หรือ positive เปรียบเทียบการฉายรังสีและ boost ซึ่งมีผู้ป่วย 71% เปรียบเทียบกับการผ่าตัดอีกครั้งซึ่งมีผู้ป่วย 29% ผลการศึกษาพบว่า 7-yr locoregional failure rate ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันและให้ความเห็นว่าคุณป่วยที่มี close/positive margin แนะนำให้ฉายรังสีและ boost เพื่อเพิ่ม local control

ตารางที่ 6 แสดงการศึกษาการให้ tumor bed boost ใน DCIS^[38-45]

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ระยะเวลาติดตาม (ปี)	การฉายรังสีสามารถลด IBRT ได้หรือไม่
Omlin ^[38]	316	6	ใช่
Jiveliouk ^[39]	107	4	ไม่ใช่
Monteau ^[40]	208	7.4	ใช่
Wai ^[41]	482	9.3	ไม่ใช่
Meattini ^[42]	389	7.7	ใช่
Rakovitch ^[43]	1895	10	ไม่ใช่
Kim ^[44]	728	6.7	ไม่ใช่
Cutuli ^[45]	819	7.5	ไม่ใช่

IBRT : ipsilateral breast tumor recurrence

การศึกษาย้อนหลังของ Moran^[46] รวบรวมผู้ป่วย 4131 คน ระหว่างปี 1980 - 2010 ศึกษาความสำคัญของ boost พบว่า boost ช่วยลด ipsilateral breast tumor recurrence (IBRT) ได้อย่างมีนัยยะสำคัญ (HR 0.73, 95% CI 0.57-0.94, p=0.01) และ ipsilateral breast tumor recurrence - free survival ได้อย่างมีนัยยะสำคัญ ใน multivariable analysis พบว่า boost ยังคงลด IBRT ได้อย่างมีนัยยะสำคัญ โดยไม่ขึ้นกับอายุและการได้ tamoxifen

Guideline ล่าสุดของ ASTRO 2018^[28] แนะนำให้ boost ใน DCIS ดังต่อไปนี้ คืออายุน้อยกว่า 50 ปี หรือ high grade หรือ มี close/positive margin โดย close margin คือน้อยกว่า 2 มม. และผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้อง boost คือ DCIS ที่อายุมากกว่า 50 ปี และมีข้อบ่งชี้ทุกข้อต่อไปนี้คือ screen detected, ขนาดก้อนไม่เกิน 2.5 ซม., low-intermediate

nuclear grade และผ่าตัดมี margin มากกว่า 3 มม. ผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในเงื่อนไขดังกล่าว ควรต้องมีการปรึกษากันระหว่างแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย

ขณะนี้มีการศึกษาที่กำลังทำอยู่คือ การศึกษา BONBIS^[47] เป็นการศึกษาแบบสุ่มระหว่างกลุ่มที่ได้การฉายรังสี whole breast 50Gy กับอีกกลุ่มคือ whole breast และ boost 16 Gy โดยต้องการผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ 1950 คน primary endpoint คือ local relapse free survival อีกการศึกษาคือ Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 0701^[48] เป็นการศึกษาที่สุ่มผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม whole breast 50Gy, กลุ่ม 50Gy + boost 16Gy, whole breast 42.5Gy และ whole breast 42.5Gy+boost 10 Gy primary endpoint คือ time to local recurrence

การงดเว้นการฉายรังสี

การศึกษา ECOG 5194^[49] มีผู้ป่วยสองกลุ่ม กลุ่มแรกคือผู้ป่วย 541 คนที่เป็น low-intermediate grade ขนาดไม่เกิน 2.5 ซม. และกลุ่มที่สอง 104 คน high grade ขนาดไม่เกิน 1 ซม. เพื่อศึกษาโอกาสการกำเริบที่ข้างเดิม ที่ 12 ปี (12-yr risk of ipsilateral breast event) ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและไม่ได้ฉายรังสีเสริม เมื่อติดตามไป 12 ปีพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแรก มี 12-yr risk 14.4% และกลุ่มที่สอง 24.6% ผลการศึกษาสรุปว่าผู้ป่วย DCIS แม้ว่าจะมีลักษณะ favorable ก็ยังมีอัตราการกำเริบเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาที่ติดตามไป ดังนั้นแพทย์และผู้ป่วยต้องมีการปรึกษาร่วมกันว่าสามารถยอมรับโอกาสการกำเริบได้มากน้อยแค่ไหนถ้าไม่ฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด

Wong^[50] ศึกษาผู้ป่วย 158 คน low - intermediate nuclear grade ขนาดไม่เกิน 2.5 ซม. margin มากกว่า 1 มม. ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและไม่ได้รับการฉายรังสีติดตามไป 11 ปี พบว่ามี 13% มีการกลับเป็นซ้ำใน 8 ปี ในจำนวนนั้น 68% เป็นการกำเริบที่เป็น DCIS และ 32% เป็น invasive โดย 74% เกิดที่ quadrant เดิม อัตราการกำเริบเฉลี่ยต่อปีอยู่ที่ 1.9%

การศึกษา RTOG 9804^[27] ผู้ป่วย 636 คนซึ่งเป็น DCIS ขนาดน้อยกว่า 2.5 ซม. พบได้จากการตรวจแมมโมแกรม หลัง

ผ่าตัดแบบสงวนเต้านมมี margin มากกว่า 3 มม. ผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มฉายรังสีและไม่ได้ฉายรังสีตามหลัง ติดตามไป 7 ปี พบว่าการกำเริบเฉพาะที่คือ 0.9% ในกลุ่มผู้ป่วยฉายรังสีและ 6.7% ในกลุ่มที่ไม่ได้ฉายรังสี ผลข้างเคียงแบบ acute ระดับ 1,2 เกิดขึ้น 30% และ 70% ในกลุ่มที่ไม่ได้ฉายเปรียบเทียบกับฉายรังสี และผลข้างเคียงระดับ 3,4 เกิดที่ 4% ในกลุ่มที่ไม่ได้ฉายกับ 4.2% ในกลุ่มที่ฉายรังสี ข้อสรุปของการศึกษานี้คือ ผู้ป่วย DCIS ที่เป็น good risk มีอัตราการกำเริบที่ต่ำในกลุ่มที่ไม่ได้ฉายรังสี อย่างไรก็ตามการฉายรังสีตามหลังนั้นก็ให้ประโยชน์ลดการกำเริบเฉพาะที่ได้อย่างมีนัยสำคัญจริง และควรมีการติดตามต่อไปนานขึ้นเพื่อดูอัตราการกำเริบเฉพาะที่

สรุป

การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดสงวนเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ DCIS ยังเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้งดเว้นการฉายรังสีตามหลังแม้ว่าจะเป็นกลุ่ม favorable risk เช่น low-intermediate grade, ขนาดน้อยกว่า 2.5 ซม. และ margin มากกว่า 3 มม. แต่มีทางเลือกมากขึ้นโดยแพทย์รังสีรักษาสามารถฉายรังสีแบบ partial breast irradiation หรือการฉายรังสีทั้งเต้านมแบบ hypofractionation สำหรับการ boost tumor bed ยังจำเป็นต้องรอผลจากการศึกษา BONBIS และ TROG 0701

เอกสารอ้างอิง

1. Silverstein MJ. Current management of noninvasive (in situ) breast cancer. *Adv Surg.*2000;34:187.
2. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.*1996;77:2267-74.
3. Van der Velden AP, Peeters PH, Koot VC, Hennipman A, et al. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:990-8.
4. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg.* 2003;186:337-43.
5. MacAusland SG, Hepel JT, Chong FK, Galper SL, Gass JS, Ruthazer R, et al. An attempt to independently verify the utility of the Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 2007;110:2648-53.
6. Boland GP, Chan KC, Knox WF, Roberts SA, Bundred NJ, et al. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast - conserving surgery. *Br J Surg.* 2003 ;90:426-32.

7. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, Wynveen CA, Brogi E, Patil S, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2010;28:3762-9.
8. Sweldens C, Peeters S, van Limbergen E, Janssen H, Laenen A, Patil S, et al. Local relapse after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: a European single-center experience and external validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center DCIS nomogram. *Cancer J.* 2014;20:1-7.
9. Wang F, Li H, Tan PH, Chua ET, Yeo RM, Lim FL, et al. Validation of a nomogram in the prediction of local recurrence risks after conserving surgery for Asian women with ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Oncol.* 2014;26:684-91.
10. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:701-10.
11. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152:389-98.
12. Alvarado M, Carter DL, Guenther JM, Hagans J, Lei RY, Leonard CE, et al. The impact of genomic testing on the recommendation for radiation therapy in patients with ductal carcinoma in situ: A prospective clinical utility assessment of the 12-gene DCIS score™ result. *J Surg Oncol.* 2015;111:935-40.
13. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, 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. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3801-10.
14. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management: NICE guideline [NG101]: July 2018
15. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, 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.
16. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet.* 2000;355:528-33.
17. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, 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.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010:162-77.
19. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:513-20.
20. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. 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;371:1098-107.
21. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:331-41.

22. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:467-71.
23. Ciervide R, Dhage S, Guth A, Shapiro RL, Axelrod DM, Roses DF, et al. Five year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerated breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e159-64.
24. Hathout L, Hijal T, Théberge V, Fortin B, Vulpe H, Hogue JC, et al. Hypofractionated radiation therapy for breast ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:1058-63.
25. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW, et al. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *Radiother Oncol.* 2010;95:317-20.
26. Lalani N, Paszat L, Sutradhar R, Thiruchelvam D, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. Long-term outcomes of hypofractionation versus conventional radiation therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:1017-24.
27. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015;33:709-15.
28. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8:145-52.
29. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, Kestin L, Chen P, Benitez P, et al. Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:447-52.
30. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387:229-38.
31. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, Bolton J, Rabinovitch R, White J, et al. A Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:467-73.
32. Shah C, Badiyan S, Wilkinson JB, Vicini F, Beitsch P, Keisch M, et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite® breast brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3279-85.
33. Julian TB, Costantino JP, Vicini FA, White JR, Winter KA, Arthur DW, et al. Early toxicity results with 3-D conformal external beam therapy (CEBT) from the NSABP B-39/RTOG 0413 accelerated partial breast irradiation (APBI) trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:S7.
34. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2013;31:4038-45.
35. Rabinovitch R, Moughan J, Vicini F, Pass H, Wong J, Chafe S, et al. Long-term update of NRG Oncology RTOG 0319: a phase 1 and 2 trial to evaluate 3-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I and II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:1054-9.

36. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:987-1001.
37. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7:73-9.
38. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournier P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *The Lancet Oncol.* 2006;7:652-6.
39. Jivelouk I, Corn B, Inbar M, Merimsky O, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast in Israeli women treated by breast-conserving surgery followed by radiation therapy. *Oncology.* 2009;76:30-5.
40. Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM, Fouchotte V, Bollet MA, Vincent-Salomon A, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast with close or focally involved margins following breast-conserving surgery: treatment with reexcision or radiotherapy with increased dosage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1021-8.
41. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, Truong PT, Culp M, Moccia P, et al. Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 2011;117:54-62.
42. Meattini I, Livi L, Franceschini D, Saieva C, Meacci F, Marrazzo L, et al. Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: a single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:613-8.
43. Rakovitch E, Narod SA, Nofech-Moses S, Hanna W, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. Impact of boost radiation in the treatment of ductal carcinoma in situ: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:491-7.
44. Kim JH, Choi DH, Park W, Do Ahn S, Kim SS, Ha SW, et al. Influence of boost radiotherapy in patients with ductal carcinoma in situ breast cancer: a multicenter, retrospective study in Korea (KROG 11-04). *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:341-5.
45. Cutuli B, Wiezzane N, Palumbo I, Barbieri P, Guenzi M, Huscher A, et al. Breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: impact of boost and tamoxifen on local recurrences. *Cancer Radiother.* 2016;20:292-8.
46. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol.* 2017;3:1060-8.
47. <http://www.australiancancertrials.gov.au/search-clinical-trials/search-results/clinical-trials-details.aspx?TrialID=81971&ds=1>
48. <https://www.trog.com.au/TROG-0701-DCIS>
49. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol.* 2015;33:3938-44.
50. Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ, et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low-or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143:343-50.

