

## Ductal carcinoma in situ of the breast: What is the optimal treatment?

ดลฤดี สองทิส  
Dolrudee Songtish

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

---

### บทคัดย่อ

ปัจจุบันแนวโน้มอุบัติการณ์มะเร็งเต้านมมีการเปลี่ยนแปลงไป การพบมะเร็งในระยะเริ่มแรกเพิ่มจำนวนขึ้น เนื่องจากมีการทำ screening mammogram เพิ่มขึ้น อัตราการพบ Ductal carcinoma in situ (DCIS) ของเต้านมเพิ่มขึ้น จากร้อยละ 2-3 เป็นร้อยละ 15-20 ของมะเร็งเต้านมที่พบใหม่ Abnormal microcalcification จากการตรวจ mammogram เป็นลักษณะของ DCIS ที่พบมากที่สุด เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน Investigation of choice ยังคงเป็น mammographic guided wire biopsy เนื่องจากความหลากหลายของลักษณะทางพยาธิสภาพ ร่วมกับการที่ยังไม่ทราบธรรมชาติของโรคที่ชัดเจนของ DCIS และความต้องการที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ทำให้การรักษา DCIS มีความหลากหลาย ตั้งแต่การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด การผ่าตัดก้อนที่เต้านมร่วมกับการฉายแสง และการผ่าตัดก้อนที่เต้านมออกเพียงอย่างเดียว เป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน แต่การเลือกว่าการรักษาใดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยยังเป็นข้อถกเถียงกัน รายงานจาก prospective randomized control trial ในปัจจุบันไม่สามารถบอกถึงปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญต่ออัตราการอยู่รอด และอัตราการเกิดมะเร็งซ้ำได้ Sentinel node biopsy เริ่มมีบทบาทต่อการรักษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงถึงแม้ยังไม่เป็นที่ยอมรับ จากข้อมูลในปัจจุบัน Tamoxifen มีประโยชน์ในแง่ลดการเกิดมะเร็งซ้ำเฉพาะที่ แต่ไม่มีข้อมูลถึงประโยชน์ในแง่อัตราการอยู่รอด อาจพิจารณาให้ Tamoxifen ในผู้ป่วย DCIS ที่ตรวจพบ estrogen receptor การศึกษาในอนาคตถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งซ้ำ (Local recurrence) และ อัตราการอยู่รอด เช่น การศึกษาเรื่อง molecular marker ผลของ Tamoxifen และ third generation aromatase inhibitor ใน DCIS จะทำให้การรักษาได้ผลดีมากขึ้น

คำสำคัญ: DCIS / การรักษา / มะเร็งเต้านม

## ABSTRACT

The incidence of early stage breast cancer, including ductal carcinoma in situ (DCIS) has markedly increased in recent decades due to screening mammogram. The incidence of DCIS has risen from 2-3 % to 15-20% of newly diagnosed breast cancer. Because abnormal microcalcifications are the most common presentation of DCIS, mammographically guided wire biopsy remains the investigation of choice for obtaining a histological diagnosis. Management options include total mastectomy, excision with radiation and excision alone. Due to biological and morphological heterogeneity of DCIS, uncertain natural history, and a wide variety of patient needs, controversy also exists with regard to the optimal management of DCIS patients. Recently many prospective randomized control studies have not identified independent prognostic factors which are related to overall survival and recurrence rate in DCIS patients. Despite controversial about benefit of sentinel node biopsy in DCIS, many have recommended its use in high-risk group. Current data suggest adjuvant tamoxifen for reducing local recurrence in estrogen-receptor positive DCIS but not survival benefits. Factors influencing local recurrence rate and overall survival are likely to be consider for comparative outcome. Studies about factors that influence the local recurrent rate and overall survival rate eg molecular marker and potential drugs including tamoxifen accompany with third generation aromatase inhibitor for the treatment of DCIS could improve the outcome of treatment.

**Keywords :** DCIS / treatment / breast cancer

## บทนำ

Ductal carcinoma in situ หรือที่เราเรียกว่า DCIS เป็นมะเร็งเต้านมชนิดหนึ่ง อาจเรียกได้อีกหลายชื่อ เช่น intraductal carcinoma, noninvasive ductal carcinoma เป็นโรคซึ่งมีความแตกต่างในกลุ่มของตัวโรคเอง โดยรวมเชื่อว่าเกิดจากการเจริญเพิ่มจำนวนของ malignant mammary ductal epithelial cells โดยการเจริญนี้อยู่เฉพาะในส่วนของ basement membrane และไม่มีหลักฐานการลุกลามลงไปได้ชั้น basement membrane อุบัติการณ์ของการพบ DCIS เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา โดยก่อนปี ค.ศ.1980 DCIS พบเพียงร้อยละ 2-3 ของ breast cancer<sup>1</sup> และมักพบในลักษณะของก้อนที่คลำได้ หรือของเหลวที่ออกจากหัวนม (nipple discharge) ในปัจจุบัน DCIS พบมากถึงร้อยละ 15 - 20 ของมะเร็งเต้านม และร้อยละ 20-40 ของผู้ป่วยวินิจฉัยได้โดยการทำ mammogram<sup>2</sup> และร้อยละ 85-90 ของโรคมียลักษณะของ micro calcification เหตุผลที่การวินิจฉัย DCIS

มากขึ้น เกิดเนื่องจากการเพิ่มของการตรวจคัดกรองด้วย mammogram เนื่องจาก DCIS มีความแตกต่างกันและลักษณะของโรคที่ไม่เหมือนกันทำให้ความเข้าใจใน natural history ของ DCIS ยังไม่แน่ชัด อย่างไรก็ตามก็ตีจากการศึกษาของ Page และคณะ<sup>3</sup> พบว่าในผู้ป่วย low-grade DCIS ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น benign disease หลังการติดตามในระยะเวลา 30 ปี พบร้อยละ 42 เป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (invasive breast cancer) และพบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะ 10 ปีแรกพบว่า high grade DCIS มีแนวโน้มที่จะเกิดเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (invasive breast cancer) มากกว่า low grade DCIS นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่เป็น DCIS และมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (invasive breast cancer) มีปัจจัยเสี่ยงที่คล้ายคลึงกัน<sup>4</sup> จึงอาจกล่าวได้ว่า DCIS เป็นตัวก่อให้เกิดมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (precursor) อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถบอกถึง molecular factor ที่สำคัญที่มีอิทธิพลต่อการเปลี่ยนของ DCIS เป็นมะเร็งระยะลุกลามที่ชัดเจนได้

### Pathologic Classification

ในอดีตการแบ่งชนิดของ DCIS ตามพยาธิสภาพ แบ่งตามรูปร่างและลักษณะของเซลล์มะเร็ง เป็น 5 กลุ่ม คือ comedo papillary micropapillary solid และ cribiform ปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วย DCIS โดยเฉพาะก้อนที่มีขนาดใหญ่ พบว่ามักจะมีมากกว่าหนึ่ง morphology ที่ผิดปกติ Lenington และคณะ<sup>5</sup> รายงานว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มีรอยโรคเป็นชนิด noncomedo 76 ราย และร้อยละ 42 ของผู้ป่วยที่มี comedo 24 รายมี mixed architectural pattern ได้มีความพยายามในการแบ่งจำแนกชนิดของ DCIS ใหม่โดยแบ่งตาม nuclear grade และ necrosis เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาที่พบใน architectural classification Silverstein และคณะ<sup>6</sup> ได้เสนอการแบ่ง DCIS เป็น 3 กลุ่ม โดยใช้การพบ comedo necrosis และ nuclear grade แต่ยังไม่ได้รับความนิยมแพร่หลาย ในปัจจุบันยังไม่มี การแบ่งจำแนกประเภทของ DCIS ที่เป็นที่ยอมรับ รายงานจากการประชุม DCIS Consensus Conference on pathology ในปี 1997 แนะนำให้กรายงานผลควรมีข้อมูลของ nuclear grade necrosis polarization และ architectural pattern แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลถึงปัจจัยที่แน่นอนของ DCIS ที่จะช่วยในการทำนายการเกิด local recurrence หรือการเกิดมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม จึงทำให้ยังไม่ได้ผลสรุปที่แน่ชัด<sup>7</sup>

### Diagnostic approach

1. Clinical evaluation การซักประวัติ และการตรวจร่างกาย ยังเป็นวิธีการวินิจฉัยขั้นพื้นฐานในอดีต DCIS มักพบจากการคลำก้อนได้ที่เต้านม หรือของเหลวที่ออกจากหัวนม (nipple discharge) ในปัจจุบันผู้ป่วย DCIS ส่วนใหญ่วินิจฉัยได้จาก mammographic abnormality

2. Mammographic evaluation ลักษณะของ mammogram ที่พบมากที่สุด chez ผู้ป่วย DCIS คือ microcalcification พบมากถึงร้อยละ 98<sup>8-10</sup> ลักษณะที่พบคือ microcalcification มีขนาดต่างๆ กัน (pleomorphic)

และลักษณะ cluster linear หรือ segmental arrangement โดยสามารถเห็นได้ชัดเจนในการขยายภาพจาก mammogram (magnification mammogram) ประมาณร้อยละ 10 ของ DCIS อาจไม่พบลักษณะของ calcification จากการค้นข้อมูลย้อนหลังรายงานว่า DCIS ตรวจพบ microcalcification มากเป็นอันดับหนึ่ง รองลงมาคือลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อของเต้านมพบร้อยละ 22 และร้อยละ 16 ที่ไม่พบลักษณะผิดปกติทาง mammogram นอกจากนี้ DCIS อาจมาด้วย circumscribed nodules หรือ ill-defined mass ประมาณร้อยละ 8 prominent duct ประมาณร้อยละ 8 และลักษณะของ architectural distortion พบประมาณร้อยละ 6 ซึ่งพบได้ไม่มาก<sup>11</sup> อย่างไรก็ตาม mammogram สามารถใช้ประเมินลักษณะและขอบเขตของพยาธิสภาพได้ไม่ชัดเจน การถ่ายภาพพิเศษ เช่น การทำ magnification หรือ spot-compression views ช่วยในการประเมินขนาดของพยาธิสภาพ ได้ชัดเจนขึ้น<sup>12-13</sup>

3. Diagnostic biopsy เนื่องจาก DCIS มักมาด้วย microcalcification การใช้ image-directed procedure จึงสำคัญในการวินิจฉัย

3.1 Image-guided open biopsy เนื่องจาก DCIS ส่วนใหญ่มีก้อนคลำก้อนไม่ได้ เพราะฉะนั้นการทำ excisional breast biopsy โดยใช้ guided needle หรือ wire จึงเป็นวิธีที่นิยมใช้กัน โดยอาจใช้ mammogram หรืออัลตราซาวด์ช่วย

3.2 Image -directed biopsy (Stereotactic core needle biopsy) ได้ประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยลักษณะ non-palpable mammographic abnormalities ส่วน ultrasound - guided biopsy มักไม่ช่วยในการวินิจฉัย microcalcification แต่ช่วยในการวินิจฉัย non - palpable mass การทำ stereotactic biopsy ไม่แนะนำในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่มีเนื้อเต้านมน้อยไม่สามารถวาง biopsy probe ได้ ก้อนอยู่ติดผิวหนังหรืออยู่ชิดกับผนังหน้าอกจนเกินไป ไม่สะดวกต่อการวาง probe และตัวก้อนหรือ microcalcification มีลักษณะซึ่งเห็นไม่ชัดเจนทำให้การ

แปลผลลำบาก หลังจากได้ชิ้นเนื้อมาควรรนำมาถ่ายภาพรังสีอีกครั้งเพื่อยืนยันผลเนื้อ การวาง marker ที่บริเวณตำแหน่งที่จะตัดชิ้นเนื้อจะช่วยในการบอกตำแหน่งของพยาธิสภาพอีกครั้ง เมื่อต้องการตรวจเพิ่มเติม ถ้า DCIS สามารถวินิจฉัยก่อนจากการทำ core needle biopsy การตรวจเพิ่มเติมควรใช้วิธีการผ่าตัด เนื่องจากพบ invasive carcinoma ได้มากถึงร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่ได้รับผลการตรวจครั้งแรกเป็น DCIS<sup>14-15</sup>

3.3 Stereotactic-guided directional vacuum assisted biopsy (DVAB) เป็นอุปกรณ์ที่เริ่มมีการใช้ในการตัดชิ้นเนื้อจากเต้านม ข้อดีของการใช้ DVAB นอกเหนือจากแผลเป็นที่ขนาดเล็ก คือสามารถได้ชิ้นเนื้อซึ่งมีขนาดใหญ่เนื่องจากใช้เข็มเบอร์ 11 แทนที่เข็มเบอร์ 14 ทำให้อัตราการผิดพลาดในการวินิจฉัยพบน้อยกว่าคือเหลือเพียงร้อยละ 11-13<sup>16</sup> นอกจากนี้สามารถวาง microclip หรือ marker เพื่อการรักษาในภายหลังได้ แต่เนื่องจากการใช้เข็มขนาดใหญ่ ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดคั่งตามหลังการผ่าตัดจึงพบได้มากกว่า ดังนั้นการใช้ compressive dressing หลังผ่าตัดจึงมีความสำคัญ

#### แนวทางการรักษาโดยวิธีการผ่าตัด

ในอดีตการตัดเต้านมออกทั้งหมด (Total mastectomy) ถือเป็น การรักษาสำหรับ DCIS เนื่องจากในอดีต DCIS พบเพียงร้อยละ 5 ของมะเร็งเต้านม และตรวจพบในลักษณะของก้อนที่มีขนาดใหญ่ พบ nipple discharge หรือพบร่วมกับ Paget's disease ของหัวนม หลังปี 1980 เป็นต้นมาการเริ่มตรวจคัดกรองด้วย mammography ทำให้การรักษา DCIS มีการเปลี่ยนแปลงไป เนื่องจาก DCIS ที่พบมีขนาดเล็กลงและการรักษามีการก้าวหน้ามากขึ้น

#### การตัดเต้านมออกทั้งหมด (Total mastectomy)

ในปัจจุบันถึงแม้ยังไม่มีการศึกษาโดย prospective randomized control trial เปรียบเทียบผลการรักษา DCIS โดยการตัดเต้านมออกทั้งหมด

เทียบกับการผ่าตัดก้อนออกโดยเก็บเต้านมไว้ (Breast conservative surgery, BCS) มีเพียงผลการศึกษางานบางส่วนจาก NSABP B-06<sup>17</sup> ซึ่งเปรียบเทียบการรักษาโดย total mastectomy เทียบกับการตัดก้อนที่เต้านมออกร่วมกับการฉายแสงและการตัดก้อนที่เต้านมออกเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม ในการศึกษาารวมผู้ป่วยซึ่งมี DCIS ไว้ 78 ราย พบว่าหลังจากติดตามผู้ป่วย 83 เดือน ไม่พบการเกิดมะเร็งซ้ำเฉพาะที่ในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย total mastectomy ในขณะที่พบผู้ป่วยร้อยละ 7 ในผู้ป่วยซึ่งรักษาด้วยการตัดก้อนออกร่วมกับการฉายแสง และพบถึงร้อยละ 43 ในผู้ป่วยซึ่งรักษาด้วยการตัดก้อนออกเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม เนื่องจากปริมาณจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาน้อยทำให้การสรุปถึงข้อได้เปรียบของ total mastectomy ไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามมีการศึกษาย้อนหลังหลายฉบับ แสดงถึงข้อดีของการตัดเต้านมออกทั้งหมดเทียบกับ BCS ในแง่ของ disease-free survival เช่น Silverstein และคณะ<sup>18</sup> พบว่า 10-year disease-free survival rate ในผู้ป่วยที่รับการผ่าตัด total mastectomy มีมากถึงร้อยละ 98 เทียบกับ ร้อยละ 81 ของการตัดก้อนที่เต้านมออกร่วมกับการฉายแสง แต่ไม่มีความแตกต่างใน overall survival rate ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ในการศึกษา meta-analysis โดย Boyages และคณะ<sup>19</sup> รายงาน recurrence rate ที่ร้อยละ 1.4 ในผู้ป่วยที่ทำ total mastectomy เทียบกับร้อยละ 8.1 ในการตัดก้อนที่เต้านมออกร่วมกับการฉายแสง และร้อยละ 22.5 ในการตัดก้อนที่เต้านมออกเพียงอย่างเดียว ปัจจัยซึ่งมีผลต่อการเกิด local recurrence ใน total mastectomy เชื่อว่าเกิดจากสองปัจจัย ข้อแรกคือ การตรวจไม่พบมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเมื่อเริ่มทำการรักษาโดยการตัดเต้านมออกหมด โดยเฉพาะในการศึกษาในระยะเริ่มแรก รายงานพบประมาณร้อยละ 28<sup>20</sup> อุบัติการณ์ของการพบมะเร็งเต้านมระยะลุกลามร่วมด้วย ขึ้นกับขนาดของก้อน และลักษณะทางพยาธิวิทยา สาเหตุอีกข้อที่อาจอธิบายการเกิด local recurrence เชื่อว่าเกิดจากมีมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเกิดขึ้นใหม่ ที่เนื้อเต้านม

ตาราง 1 แสดงผลการรักษา DCIS ด้วย total mastectomy

Author	Number of patients	Year	Follow-up	% Nonpalpable	Number of recurrence
Ashikari <sup>22</sup>	92	1977	11 years	0	0
Sunshine et al <sup>23</sup>	68	1960-1972	10 years	0	0
Farrow <sup>24</sup>	181	1970	5-20 years	0	2
Silverstein et al <sup>25</sup>	228	1979-1996	80 months (median)	80	2
Arnessenon et al <sup>26</sup>	28	1989	77 months	100	0

บริเวณ skin flaps อย่างไรก็ดี การตรวจพบ local recurrence เมื่อระยะเวลาการติดตามนานขึ้น น่าจะเป็นจากการตรวจไม่พบมะเร็งเต้านม ระยะลุกลามตั้งแต่เริ่มการรักษา มากกว่าการเกิดมะเร็งที่เนื้อเต้านมที่เหลือ<sup>21</sup>

#### Breast-conserving therapy

ถึงแม้ว่าการทำ total mastectomy ถือว่าเป็นการรักษาที่ได้ผลดีใน DCIS แต่มีข้อมูลที่แสดงถึงผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งซึ่งไม่มีความจำเป็นต้องทำ total mastectomy การรักษาแบบ BCS ในผู้ป่วย DCIS มาจากการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง total mastectomy และ BCS ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม อย่างไรก็ดี ลักษณะทาง Biology ของ DCIS และมะเร็งเต้านมระยะลุกลามยังมีความแตกต่างในหลายด้าน เช่น ในมะเร็งเต้านมระยะลุกลามการเกิด local recurrence มีผลต่ออัตราการอยู่รอดน้อยกว่าการแพร่กระจาย ในขณะที่ DCIS อัตราการเกิดการแพร่กระจายพบได้น้อย แต่การเกิด local recurrence มีผลต่ออัตราการอยู่รอดมากกว่า การศึกษาโดย Prospective randomized control trial เพื่อเทียบผลการให้รังสีร่วมรักษา (adjuvant radiation therapy) หลังการตัดออกเฉพาะก้อน (lumpectomy) ในผู้ป่วย DCIS เริ่มจาก NSABP B-17 โดยศึกษาในผู้ป่วย 818 ราย รายงานแรกในปี ค.ศ.1993<sup>28</sup> หลังจากติดตาม

ผู้ป่วยระยะ 5 ปี พบอัตราการเกิด local recurrence ลดลง จากร้อยละ 10.4 เป็นร้อยละ 7.5 ใน non-invasive recurrence และจากร้อยละ 10.5 เป็นร้อยละ 2.9 ใน invasive recurrence รายงานผลเพิ่มเติมเมื่อระยะเวลา 90 เดือน<sup>29</sup> พบอัตราการเกิด local recurrence ใน invasive recurrence ลดจากร้อยละ 13.4 เป็นร้อยละ 3.9 ( $p < 0.0001$ ) และ non invasive recurrence จากร้อยละ 13.4 เป็นร้อยละ 8.2 ( $p = 0.007$ ) ไม่มีความแตกต่างในอัตราการอยู่รอด (overall survival) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม คือ ร้อยละ 94 ในผู้ป่วยซึ่งรักษาโดย lumpectomy เพียงอย่างเดียว และร้อยละ 95 ในผู้ป่วยซึ่งทำ lumpectomy ร่วมกับการฉายแสง ผู้ทำการศึกษาสรุปว่าการฉายแสงร่วมกับ lumpectomy ให้ผลการรักษาซึ่งดีกว่าการรักษาด้วย lumpectomy เพียงอย่างเดียว เมื่อพิจารณาถึงความแตกต่างในแง่ของลักษณะทางพยาธิวิทยา พบว่าลักษณะของ comedo-necrosis เป็น independent factor ในการทำนายการเกิด local recurrence ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฉายแสงแต่ไม่มีผลในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสง อย่างไรก็ตามไม่สามารถกล่าวได้ว่าในผู้ป่วยที่เป็น DCIS และได้รับการรักษาโดย lumpectomy ควรได้รับการฉายแสงทุกราย เนื่องจากการศึกษาไม่สามารถจำแนกผู้ป่วยโดยลักษณะทาง clinic pathology mammography หรือ biology ว่าผู้ใดได้ประโยชน์จากการฉายแสง นอกจากนี้ในการศึกษายังไม่อธิบายถึง ลักษณะทาง pathology

ขนาดของ tumor margin free จาก specimens ซึ่งมีผลช่วยในการจำแนกผู้ป่วยได้<sup>30-31</sup>

การศึกษาคือ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial<sup>32</sup> ซึ่งเริ่มในปี ค.ศ.1986 และ สิ้นสุดในปี ค.ศ. 1996 โดยรวบรวมผู้ป่วยซึ่งตรวจพบ DCIS ขนาด  $\leq 5$  cm จากลักษณะทางคลินิกหรือ mammogram มีผู้ป่วยร้อยละ 71 ซึ่งตรวจพบจาก mammogram หลังจากรักษาโดย local excision แล้ว ผู้ป่วย 503 ราย ไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติม และ 507 ราย ได้รับการรักษาโดย post-operative radiotherapy ที่ 50 Gy เป็นเวลา 5 สัปดาห์ ระยะเวลาติดตามที่ 4.25 ปี รายงานแรกในเดือนกุมภาพันธ์ปี ค.ศ. 2000 พบว่า ร้อยละ 9 ของผู้ป่วย ซึ่งรักษาโดยการทำ local excision ร่วมกับการฉายแสงเกิด local recurrence เทียบกับ ร้อยละ 16 ในผู้ป่วยซึ่งรับการทำให้ local excision เพียงอย่างเดียว และระยะเวลาของ 4-year relapse free rate ของการเกิดมะเร็งเต้านมลดลง ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสง (ร้อยละ 91 เทียบกับ ร้อยละ 84) ( $p=0.005$ ) ต่างจาก NSABP B-17 ผลการศึกษาใน EORTC พบว่า ไม่มีความแตกต่างในการลดลงของการเกิด DCIS recurrence ( $p=0.06$ ) ส่วนอัตราการอยู่รอดและอัตราการเกิด distant metastasis ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉายแสง และไม่ได้รับการฉายแสง นอกจากนี้ ใน EORTC trial พบว่าอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมด้านตรงข้ามเพิ่มขึ้น ในผู้ที่ได้รับการฉายแสง ซึ่งอาจอธิบายจากการใช้ wedge หรือ filter ระหว่างการฉายแสง ทำให้เพิ่มการเกิด scatter dose ของรังสีที่เต้านมด้านตรงข้าม<sup>33-34</sup>

รายงานการศึกษากล่าวถึงระยะห่างของการทำ excision (involved margin) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด local recurrence ( $p=0.0008$ ) ปัจจัยอื่นที่มีผลเช่น อายุน้อย ( $\leq 40$  ปี  $p=0.02$ ) poorly differentiation และ symptomatic detection<sup>35</sup> เช่นเดียวกับ NSABP-17 การศึกษาไม่ได้กล่าวถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาของ DCIS ซึ่งเป็นปัจจัยในการเลือกผู้ป่วยเข้ารับการฉายแสง

UK DCIS trial เป็น prospective randomized trial อีกการศึกษาหนึ่ง ซึ่งศึกษาบทบาทของการให้ adjuvant radiation therapy หลังการทำ local excision ใน DCIS โดยมีผู้ป่วย 1,694 ราย หลังจากรักษาตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 52 เดือน พบว่าการให้รังสีร่วมรักษาลดอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.001$ ) ทั้งใน non-invasive recurrence และ invasive recurrence อย่างไรก็ดี เนื่องจากผลการศึกษายังไม่ได้รับการตีพิมพ์อย่างเป็นทางการทำให้ผลสรุปยังไม่สามารถกำหนดได้อย่างชัดเจน<sup>36</sup>

มีรายงานจาก retrospective study หลายรายงาน<sup>37</sup> ดังแสดงในตารางที่ 2 ถึงผลของการทำ conservative breast surgery ใน DCIS โดยอัตราการเกิดมะเร็งซ้ำ พบตั้งแต่ร้อยละ 4-18 และร้อยละ 50 ของมะเร็งที่เป็นซ้ำเป็นมะเร็งชนิดลุกลาม อัตราการตายจากมะเร็งเต้านมพบได้ถึงร้อยละ 4 ระยะเวลาในการติดตามอยู่ที่ 10 ปี Solin และคณะ<sup>38</sup> ได้รายงานการศึกษาจากสิบสถาบันในอเมริกาและยุโรปในผู้ป่วย DCIS 268 ราย ระหว่างปี ค.ศ.1967-1985 ซึ่งได้รับการรักษาโดยการตัดออกเฉพาะก้อนร่วมกับการฉายแสงร้อยละ 78 ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโดย mammogram พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งซ้ำภายใน 15 ปี พบที่ร้อยละ 19 และ 15-year cause-specific survival พบที่ร้อยละ 96 เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งเกิด invasive local recurrence พบว่าอัตราการตายอยู่ในระดับสูง

Sliverstein และคณะ<sup>39</sup> รายงานผู้ป่วย 35 ราย ซึ่งเกิด invasive local recurrence หลังได้รับการรักษาโดย BCS พบอัตราการตายที่ 8 ปี อยู่ที่ร้อยละ 14.4 และ distant metastases ที่ร้อยละ 27.1 และพบมากขึ้นเมื่อระยะเวลาการติดตามนานขึ้น

จากผลการศึกษาทำให้การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อทำ BCS และการติดตามหลังการรักษาเป็นสิ่งจำเป็น ไม่มีการศึกษาถึงลักษณะทางพยาธิวิทยา และปัจจัยทางคลินิกที่สำคัญ หรือการศึกษาเพื่อเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม เช่น การศึกษาถึงอายุของผู้ป่วย (น้อยกว่า

ตาราง ที่ 2 แสดงผลการรักษา DCIS โดยการตัด excision ร่วมกับการฉาย

Author	Number of patients	Follow-up (months)	% of recurrence	% Invasive recurrence
McCormick et al <sup>40</sup>	54	36	18	30
Haffty et al <sup>41</sup>	60	43	6.7	-
Silverstein et al <sup>39</sup>	213	81	17	51
Solin et al <sup>42</sup>	51	68	10	-
Hiramatsu et al <sup>43</sup>	76	74	9	57
Collaborative group <sup>38</sup>	268	130	19	53
Mirza et al <sup>44</sup>	87	132	13	55

40 ปี) ประวัติของมะเร็งเต้านมในครอบครัว ลักษณะทางพยาธิวิทยา เช่น histologic subtype nuclear grade necrosis เพื่อช่วยในการตัดสินใจการรักษา

ในระยะเวลา 10 ปี ที่ผ่านมามีการเปลี่ยนแปลงการตรวจพบ DCIS ซึ่งร้อยละ 85-90 ของ DCIS ในปัจจุบันตรวจพบโดย mammogram ดังนั้นผลการศึกษาในระยะแรกอาจไม่สามารถบ่งถึงลักษณะธรรมชาติของโรค และผลการรักษาของ DCIS ได้อย่างถูกต้อง เช่น จาก รายงานจาก NSABP B-24 trial<sup>45</sup> พบว่า local failure ในผู้ป่วยซึ่งตรวจร่างกายพบเป็น DCIS เป็น 2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่วินิจฉัย DCIS ได้จาก mammogram

ถึงแม้ในปัจจุบันการฉายแสงมีพัฒนาการเพิ่มมากขึ้น แต่ก็ยังมีผลเสียในหลายด้าน เช่น การเกิด Radiation fibrosis ซึ่งทำให้รูปลักษณ์ของเต้านมผิดปกติกว้างและทำให้การแปลผล mammogram หลังการฉายแสงผิดไป นอกจากนี้การฉายแสงยังมีราคาแพงและทำให้เสียเวลาในการรักษาเพิ่มขึ้น ดังนั้นการเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการฉายแสงจึงมีความสำคัญ

โดยทั่วไปผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาโดยการตัดก้อนออกเพียงอย่างเดียวเป็นกลุ่มซึ่งมีการคัดเลือกโดยมักมีขนาดก้อนเนื้อขนาดเล็ก low histologic grade ไม่พบลักษณะ comedonecrosis และไม่มีอาการทางคลินิก Logios และ คณะ<sup>46</sup> รายงานการ

รักษา DCIS โดยการตัดก้อนออกเพียงอย่างเดียว โดยศึกษาในชิ้นเนื้อ mastectomy 115 ราย พบ occult invasive breast cancer เฉพาะในรายซึ่ง DCIS ขนาดมากกว่า 45 มม. และพบร้อยละ 50 ใน DCIS ที่มีขนาดมากกว่า 55 มม. โดยต่อมาได้ศึกษาในผู้ป่วย 79 ราย ซึ่งพบ DCIS โดย mammogram ขนาดของก้อนเนื้ออกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7.8 มม. ได้รับการรักษาโดย wide local excision เพียงอย่างเดียว จากการติดตามผลการรักษาที่ 124 เดือน พบอัตราการเกิด local recurrence ร้อยละ 16 และพบมากขึ้นเป็นร้อยละ 33 ในผู้ป่วยซึ่งมี high - grade lesion ในขณะที่พบร้อยละ 10 ใน intermediate grade และร้อยละ 2 ในผู้ป่วย low grade และการเกิด recurrence พบน้อยในผู้ป่วยซึ่งตัดห่างจากก้อนมะเร็งมากกว่า 1 มม. มีหลายการศึกษาที่พยายามจะเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการทำ local excision แต่เพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 3) Silverstein และคณะ<sup>47</sup> ได้พัฒนาระบบเพื่อช่วยในการแยกผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มออก เรียก Van Nuys Prognostic Index (VNPI) โดยได้รวมขนาด tumor margin width nuclear grading และ การพบ necrosis (ตารางที่ 4) ต่อมาได้มีการพัฒนานำอายุเข้ามาช่วยในการคำนวณด้วย โดยผู้ศึกษาได้รายงานว่าในผู้ป่วยซึ่ง VNPI scores 3-4 ไม่ได้รับประโยชน์จากการได้ adjuvant radiation (Disease free survival = 100 และ 97)

ตารางที่ 3 แสดงผลการรักษา DCIS โดยการทำการ excision เพียงอย่างเดียว

Author	Number of patients	Follow-up (months)	% recurrence	% invasive recurrence
Arnesson&Olsen	169	80	16/22(5/10 year actuarial)	36
Baird et al <sup>50</sup>	30	43	13	25
Carpenter et al <sup>51</sup>	28	38	18	20
Lagios	79	124	19(15yr actuarial)	56
Fisher et al <sup>28</sup>	391	43	16	50
Sliverstein	130	45	21 (8-yr actuarial)	33

ตารางที่ 4 The Van Nuys Prognostic Index (VNPI)

Score	1	2	3
Size (MM)	15	15.1-40	>40
Margin (MM)	10	2-9	<1
Pathology	Non High grade, No necrosis	Non High grade with necrosis	High grade with necrosis

The 8-year local recurrence free survival:  
VNPI 3-4 = 97%  
VNPI 5-7 = 77%  
VNPI 8-9 = 20%

ส่วนกลุ่มที่ได้ VNPI score อยู่ที่ 5-7 ได้รับประโยชน์จากการ adjuvant radiation ในขณะที่ในกลุ่มที่ได้ VNPI score ที่ 8-9 อัตราการเกิด local recurrence มากกว่าร้อยละ 60 แม้ได้รับการฉายแสง เพราะฉะนั้นควรพิจารณา total mastectomy de Mascarel และคณะ<sup>48</sup> ได้รายงานผลการใช้ VNPI ในผู้ป่วย 367 คน พบว่ามี local failure rate ในกลุ่ม low-risk ถึงร้อยละ 9 และจำนวน DCIS positive blocks บ่งถึงอัตรา local failure rate มากกว่า VNPI รายงานต่อมาจาก Silverstein และคณะ ในปี ค.ศ. 1999<sup>49</sup> ได้พยายามอธิบายความสำคัญของ margin width ในการรักษาผู้ป่วย DCIS โดยได้ศึกษาข้อมูลในผู้ป่วย DCIS 469 ราย ซ้อนหลัง โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม

กลุ่มแรก 256 คน ได้รับการรักษาโดยการทำการ excision เพียงอย่างเดียว และ 213 รายได้รับ adjuvant radiation ร่วมด้วย โดยใช้ระยะเวลาการติดตามที่ 81 เดือน ผู้ศึกษารายงานว่าเมื่อ margin width  $\geq 10$  มม. อัตราการเกิด local recurrence อยู่ที่ร้อยละ 2.3 และไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย adjuvant radiation ใดๆก็ตาม ในกลุ่มซึ่ง margin  $\geq 10$  มม. และไม่ได้รับการฉายแสงมีขนาดก้อนที่เล็กกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายแสง (ค่าเฉลี่ยของขนาดก้อน = 9 มม. เทียบกับ 12.5 มม.) ในกลุ่มที่ margin = 1-9 มม. พบว่า relative risk ของการเกิด local recurrence ในกลุ่มที่ทำการ excision เพียงอย่างเดียว = 1.49 (P=0.24) เช่นเดียวกันที่ขนาดของ DCIS ใน



กลุ่มที่ได้รังสีมีขนาดใหญ่กว่า ( 14.5 มม. เทียบกับ 8 มม. )

นอกจากนี้อัตราการพบ comedonecrosis สูงกว่าในกลุ่มที่ margin 1-9 มม. เทียบกับกลุ่มที่ margin  $\geq 10$  มม. ในกลุ่มที่ margin  $< 1$  มม พบว่าอัตราการเกิด local recurrence สูงเมื่อไม่ได้รับการฉายแสง (RR = 2.54) อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีขนาดของ DCIS ที่ใหญ่กว่า และพบ comedonecrosis มากกว่ากลุ่มอื่น เพราะฉะนั้นจึงเป็นการยากที่จะสรุปผลจากการศึกษานี้ได้ เนื่องจาก กลุ่มประชากรทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่างกันในปัจจุบันซึ่งมีผลต่อการเกิด local recurrence ต่างกัน โดยสรุประยะที่ตัดห่างจากก้อนมะเร็งยังไม่สามารถเป็น prognostic factor ในการตัดสินใจการรักษาของผู้ป่วยได้

Neuschartz และคณะ<sup>52</sup> เป็นอีกกลุ่มซึ่งพยายามแสดงความสัมพันธ์ของระยะที่ตัดห่างจากขอบก้อนมะเร็งกับการเกิดเป็นซ้ำของมะเร็ง โดยจากการศึกษาแสดงว่าถ้า tumor margin กว้างมากกว่า 1 มม. อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 5 ปี จะต่ำ ไม่ว่าจะในกลุ่มที่ตัดก่อนออกเพื่ออย่างเฉื่อยหรือการตัดก่อนออก ร่วมกับการฉายแสง นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าขนาดของก้อนมากกว่า 15 มม. และ margin width น้อยกว่า 1 มม. จะเพิ่มอัตราการเกิด local recurrence ข้อถกเถียงในเรื่อง margin width ยังมีอยู่ต่อไปเนื่องจากวิธีการและการเลือก section ยังไม่เป็นสากลพอที่จะนำมาเปรียบเทียบกันได้ อย่างไรก็ตาม จากรายงานการศึกษาย้อนหลัง พบสรุปได้ว่า อาจจะละเว้นการให้ adjuvant radiation ในกรณีที่ margin มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มม. ก้อนขนาดน้อยกว่า 15 มม. และเป็น non-high grade DCIS ซึ่งไม่มี necrosis ใดๆ ก็ดี ผลการศึกษาเพื่อใช้ในการอ้างอิงควรทำโดย prospective randomized control trial เป็นที่น่าสังเกตจากการศึกษาโดยใช้ VNPI ในกลุ่มที่คะแนน 5-8 ถึงแม้การฉายแสงจะลด local recurrence จากร้อยละ 58 เหลือร้อยละ 30 แต่ยังคงถือว่าอัตราการเกิด local recurrence ยังสูงอยู่ และการรักษาโดยการตัดก่อนออก

ร่วมกับการฉายแสง อาจจะไม่เพียงพอ การผ่าตัดเพิ่มเติม (re-excision) หรือการตัดเต้านมออกหมด (total mastectomy) ร่วมกับการทำ reconstruction ทันที อาจเป็นทางเลือกอีกทางของผู้ป่วย

### Skin sparing mastectomy ร่วมกับการ immediate reconstruction

ในผู้ป่วยกลุ่มซึ่งมีข้อบ่งชี้ในการทำ total mastectomy การทำ Skin-sparing mastectomy อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยโดยมีความปลอดภัยในแง่ของการเกิด local recurrence<sup>53</sup> และให้ผลด้านสวยงามที่ดีกว่าการทำ reconstruction อาจใช้ prosthetics หรือใช้ flap (นิยม Free TRAM flap) อย่างไรก็ตาม oncologic safety มาจาก retrospective studies เป็นส่วนใหญ่ การศึกษาซึ่งต้องอาศัยปริมาณผู้ป่วยที่มากขึ้นและการติดตามเป็นระยะเวลานานขึ้น

### In situ ablation of DCIS

Radiofrequency ablation laser หรือ cryosurgery ยังเป็นวิธีการรักษาซึ่งอยู่ในขั้นทดลองถึงผลดีในแง่ของ cosmetics และ oncologic safety ว่าสามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วย DCIS ได้หรือไม่

### Management of axilla

ไม่มีความจำเป็นในการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออก ในผู้ป่วย DCIS เนื่องจากพบอัตราการกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้เพียงร้อยละ 1-2<sup>58</sup> และพบเกือบไม่มีเลยใน DCIS ซึ่งมีขนาดเล็กหรือตรวจพบจาก mammogram<sup>38</sup> การทำ sentinel lymph node biopsy (SLNB) ได้เข้ามามีบทบาทในการรักษา DCIS มีคำแนะนำให้ทำ SLNB ในผู้ป่วย DCIS ทุกราย เนื่องจากเหตุผลว่าร้อยละ 10 ถึง 20 ของผู้ป่วย DCIS จาก core biopsy พบ invasive carcinoma<sup>59</sup> มีการศึกษาการตรวจพบ occult metastases ซึ่งตรวจพบโดย immuno-histochemistry ในผู้ป่วย DCIS ร้อยละ 4.6-13<sup>60-61</sup> ซึ่งยังไม่สามารถทราบความสำคัญทางคลินิกของผล

การตรวจนี้ อย่างไรก็ตาม การทำ SLNB แนะนำให้ทำในกลุ่ม DCIS ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการพบ invasive carcinoma เช่น high – grade DCIS gross DCIS

### Role of Tamoxifen in DCIS

การศึกษาจาก NSABP B-24 trial<sup>45</sup> ได้รายงานผลการศึกษา tamoxifen ในผู้ป่วย DCIS โดยศึกษาในผู้ป่วย 1804 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการตัดก้อนร่วมกับการฉายแสง โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มเทียบกันได้ tamoxifen 20 มก. วันละครั้ง เทียบกับการได้ยาหลอกเป็นเวลา 5 ปี หลังจากการติดตามเป็นระยะเวลา 74 เดือนพบว่า tamoxifen ลดอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 37 โดยอัตราการเกิด recurrence invasive breast cancer ลดลงร้อยละ 43 (p=0.004) และอัตราการเกิด DCIS ลดลงร้อยละ 31 (p=0.08) นอกจากนี้ tamoxifen ยังลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งซ้ำในผู้ป่วยซึ่งอายุมากกว่าและน้อยกว่า 50 ปี และในกลุ่มซึ่งทั้ง positive และ negative margin รวมทั้งกลุ่มซึ่งพบ comedonecrosis อย่างไรก็ตามพบอัตราการเกิด local recurrence ในกลุ่มซึ่ง positive margin มากกว่า negative margin ผลการศึกษาบางส่วนจาก UK DCIS trial ก็แสดงถึงการให้ tamoxifen ว่าสามารถลดอัตราการเกิด ipsilateral และ contralateral DCIS ในกลุ่มซึ่งรักษาโดยการตัดก้อนออกเพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีความแตกต่างในกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงร่วมด้วย<sup>36</sup> อย่างไรก็ตามข้อเสียจากการให้ tamoxifen เช่น การเกิด endometrial cancer stroke pulmonary

embolism และ DVT<sup>62</sup> ทำให้ควรระวังระหว่างผลดีและผลเสีย และอาจแนะนำให้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ในกลุ่มผู้ป่วย pre-menopause ซึ่งมีแนวโน้มต่อการเกิด local recurrence หลังการทำ BCS มากกว่ากลุ่มที่หมดประจำเดือนแล้ว และผู้ป่วยกลุ่มซึ่งตรวจพบ estrogen-receptor และ progesterone-receptor รายงานการศึกษาจาก ATAC trial<sup>63</sup> บ่งถึงประโยชน์ของ anastrozol เทียบกับ tamoxifen ในผู้ป่วย early stage breast cancer กลุ่ม post menopause และตรวจพบ estrogen-receptor พบว่า anastrozol มีประโยชน์มากกว่า tamoxifen ในแง่ disease-free survival rate อัตราการเกิด contralateral breast cancer ระยะเวลาการเกิด distance-recurrence แต่ไม่มีความแตกต่างในอัตราการอยู่รอด โดยผู้ทำการวิจัยเชื่อว่าอาจเกิดจาก ระยะเวลาติดตามผลที่อยู่ในช่วงสั้น นอกจากนี้อัตราการเกิด มะเร็งที่มดลูกและโรคทางหลอดเลือดใน anastrozole พบน้อยกว่า tamoxifen อย่างไรก็ตามผลของ anastrozole ในผู้ป่วย DCIS ยังคงต้องการการศึกษาต่อไป

### Selection of treatment

การเลือกวิธีการรักษาในผู้ป่วย DCIS ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ขนาดของรอยโรค ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด local recurrence นอกจากนี้การตัดสินใจของผู้ป่วยก็มีส่วนสำคัญในการเลือกวิธีการรักษา

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด Local recurrence

- Tumor size เป็นที่ยอมรับกันว่าขนาดของ

ตารางที่ 5 Outcome of skin-sparing mastectomy for DCIS

Authors	Year	No of patients	Local recurrence (%)	Follow-up
Slavin et al <sup>54</sup>	1998	26	0	45 months
Rabio et al <sup>55</sup>	2000	95	3	3.7 years
Spiegel and Butler <sup>56</sup>	2003	44	0	9.8 years
Carlson et al <sup>57</sup>	2003	175	0.6	65 months

tumor ที่มากกว่า 1 ซม. มักสัมพันธ์กับการพบ occult invasion multi-centricity axillary lymph node metastasis และการเกิดมะเร็งซ้ำเฉพาะที่ ซึ่งพบได้มากกว่าก้อนซึ่งมีขนาดเล็ก และวินิจฉัยได้จาก mammogram อย่างไรก็ตามการบอกขนาดของ DCIS เป็นสิ่งที่สามารถบอกยากจาก conventional two-view mammogram Holland และคณะ<sup>64-65</sup> พบว่าการใช้ mammogram เพียง 2 view มีโอกาสที่จะประเมินขนาดของ DCIS ต่ำไป 2 ซม. ประมาณร้อยละ 47 ในขณะที่ถ้าใช้ magnification views อัตราการผิดพลาดจะลดลงเหลือร้อยละ 14 ข้อมูลจากการตรวจ mammogram ก่อนการผ่าตัดที่แน่นอน ทำให้สามารถช่วยเหลือผู้ป่วยสำหรับการทำ Breast preservation อย่างแท้จริง

- Margin status การประเมินการตัดก้อนมะเร็งออกครบถ้วน ไม่ว่าจะจากการถ่ายภาพรังสีของก้อนที่ตัดออกมา (specimen radiography) การตรวจขอบของก้อนที่ตัดออกทางพยาธิวิทยา และ post – excision mammogram เป็นสิ่งสำคัญ Solin และคณะ<sup>66</sup> รายงานอัตราการเกิดซ้ำของมะเร็งประมาณร้อยละ 29 ในผู้ป่วยซึ่งพบมะเร็งที่ขอบก้อนและบริเวณใกล้เคียง ในขณะที่พบเพียงร้อยละ 7 ในผู้ป่วยที่ไม่พบเซลล์มะเร็งที่ขอบก้อน ใน NSABP B-24 ยังรายงานว่าผู้ป่วยซึ่งพบ positive margin ว่าอัตราการเกิดมะเร็งซ้ำเฉพาะที่สูงกว่า negative margin โดยไม่ขึ้นกับการได้ tamoxifen อย่างไรก็ตาม การวัดระยะห่างของขอบของชิ้นเนื้อ เป็นสิ่งที่กำหนดได้ยากเนื่องจากการรายงานของแต่ละสถาบัน และการเก็บชิ้นเนื้อยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน

- Pathologic Features ระยะแรกรายงานจากการศึกษาหลายแห่งสนับสนุนการพบ high-nuclear grade และ comedonecrosis สัมพันธ์กับการเกิด local recurrence ตามหลังการรักษาด้วย conservative breast surgery แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาที่นานขึ้นพบว่า high histologic grade หรือ comedonecrosis สัมพันธ์กับ ระยะเวลาการเกิด recurrence ที่เร็วกว่า low grade และไม่มี ความแตกต่าง

เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 10 ปี<sup>38</sup>

- Age อายุของผู้ป่วยเป็นอีกปัจจัยหนึ่งซึ่งมีการศึกษาถึงอัตราเสี่ยงต่อการเกิด local recurrence การศึกษาอื่นหลังจากหลายสถาบัน รายงานการเกิดเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงในผู้ป่วยที่อายุน้อย เมื่อได้รับการรักษาด้วยการตัดก้อนออกร่วมกับการฉายแสงมากกว่าในกลุ่มอายุมาก รายงานบางส่วนจาก EORTC trial กล่าวว่า ในผู้หญิงที่อายุน้อยกว่า 40 ปี มีอัตราการเกิดเป็นซ้ำเฉพาะที่ 2.14 เท่า เมื่อเทียบกับอีกกลุ่มที่อายุมากกว่า 40 ปี (p=0.023)<sup>35</sup> เช่นเดียวกับ รายงานจาก NSABP B-24 ซึ่งพบว่า ในกลุ่มประชากรซึ่งอายุมากกว่า 49 ปี อัตราเสี่ยงต่อการเกิดเป็นซ้ำเฉพาะที่ลดลงร้อยละ 57 ทั้งในกลุ่มที่ได้ tamoxifen และยาหลอก<sup>45</sup>

Guideline จาก American College of surgeon American college of radiology และ Collage of American Pathologist ในปี ค.ศ. 2002<sup>37</sup> ได้แนะนำแนวทางในการรักษาในผู้ป่วย DCIS ดังนี้คือพิจารณา Mastectomy ในผู้ป่วยซึ่งมี primary tumor มากกว่าหรือเท่ากับ 2 แห่ง พบ diffuse malignant microcalcification หรือพบ persistent positive margins หลังการผ่าตัดซ้ำ

ส่วนการพบ extensive DCIS ซึ่งมี small negative margin หรือผู้ป่วยซึ่งเต้านมมีขนาดเล็ก และหลังทำ excision แล้วไม่ได้ cosmetic result ที่ดี เป็น relative indication

โดยสรุปการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยนอกจากขึ้นอยู่กับความเสี่ยงต่อการเกิด local recurrence long-term survival แล้วยังขึ้นกับการเลือกของผู้ป่วยเองซึ่งต้องใช้การตัดสินใจร่วมกัน เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ผู้ป่วยพึงพอใจ โดยไม่เปลี่ยนแปลง oncologic safety นอกจากนี้ผู้ป่วยยังต้องเข้าใจถึงการเฝ้าระวังตลอดชีวิตที่ตามมา โดยเฉพาะใน conservative breast surgery

## เอกสารอ้างอิง

- Rosner D, Bedwani RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980; 192:139-47.
- Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jama* 1996; 275:913-8.
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA, Schuyler PA. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 1995; 76:1197-200.
- Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *Jama* 1999; 281:2091-7.
- Lenington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast. Heterogeneity of individual lesions. *Cancer* 1994; 73:118-24.
- Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345:1154-7.
- Lagios MD. Classification of duct carcinoma in situ (DCIS) with a characterization of high grade lesions: defining cohorts for chemoprevention trials. *J Cell Biochem Suppl* 1996; 25:108-11.
- Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, Harris JR. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1989; 172:235-41.
- Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 1989; 170:411-5.
- Taplin SH, Ichikawa LE, Kerlikowske K, et al. Concordance of breast imaging reporting and data system assessments and management recommendations in screening mammography. *Radiology* 2002; 222:529-35.
- Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology* 1989; 172:661-6.
- Sickles EA. Further experience with microfocal spot magnification mammography in the assessment of clustered breast microcalcifications. *Radiology* 1980; 137:9-14.
- Sickles EA. Breast calcifications: mammographic evaluation. *Radiology* 1986; 160:289-93.
- 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.
- Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997; 202:843-7.
- Silverstein MJ, Parker R, Grotting JC, Cote RJ, Russell CA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: diagnostic and therapeutic controversies. *J Am Coll Surg* 2001; 192:196-214.
- Fisher ER, Sass R, Fisher B, Wickerham L, Paik SM. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer* 1986; 57:197-208.
- Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, et al. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1425-7.
- Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85:616-28.
- Gillis DA, Dockerty MB, Clagett OT. Preinvasive intraductal carcinoma of the breast. *Suvs Med (Sofia)* 1960; 110:555-62.
- Nakhliis F, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am* 2003; 83:821-39.
- Ashikari R, Huvos AG, Snyder RE. Prospective study of non-infiltrating carcinoma of the breast. *Cancer* 1977; 39:435-9.
- Sunshine JA, Moseley HS, Fletcher WS, Krippaehne WW. Breast carcinoma in situ. A retrospective review of 112 cases with a minimum 10 year follow-up. *Am J Surg* 1985; 150:44-51.
- Farrow JH. Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the early breast cancers. *Cancer* 1970; 25:468-77.
- Silverstein MJ, Cohlan BF, Gierson ED, et al. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992; 28:630-4.
- Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G, Grontoft O. Follow-up of two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. *Br J Surg* 1989; 76:672-5.
- Jha MK, Avlonitis VS, Griffith CD, et al. Aggressive local treatment for screen-detected DCIS results in very low rates of recurrence. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:454-8.
- 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; 328:1581-6.
- 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.
- Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999; 86:429-38.
- Silverstein MJ, Lagios MD. Benefits of irradiation for DCIS: a Pyrrhic victory. *Lancet* 2000; 355:510-1.
- Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355:528-33.
- Muller-Runkel R, Kalokhe UP. Scatter dose from tangential breast irradiation to the uninvolved breast. *Radiology* 1990; 175:873-6.
- Fraass BA, Roberson PL, Lichter AS. Dose to the contralateral breast due to primary breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:485-97.
- Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19:2263-71.
- Mokbel K. Towards optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:191-7.
- Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). *CA Cancer J Clin* 2002; 52:256-76.
- 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; 14:754-63.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, et al. Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1998; 16:1367-73.
- McCormick B, Rosen PP, Kinne D, Cox L, Yahalom J. Duct carcinoma in situ of the breast: an analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:289-92.
- Haffty BG, Peschel RE, Papadopoulos D, Pathare P.

- Radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Conn Med* 1990; 54:482-4.
42. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Yeh IT, Kowalyszyn MJ, Goodman RL. Definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:843-50.
  43. Hiramatsu H, Bornstein BA, Recht A, et al. Local Recurrence After Conservative Surgery and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma in Situ. *Cancer J Sci Am* 1995; 1:55.
  44. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, et al. Ductal carcinoma -in-situ: long-term results of breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:656-64.
  45. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993-2000.
  46. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982; 50:1309-14.
  47. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77:2267-74.
  48. de Mascarel I, Bonichon F, MacGrogan G, et al. Application of the van nuys prognostic index in a retrospective series of 367 ductal carcinomas in situ of the breast examined by serial macroscopic sectioning: practical considerations. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 61:151-9.
  49. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340:1455-61.
  50. Baird RM, Worth A, Hislop G. Recurrence after lumpectomy for comedo-type intraductal carcinoma of the breast. *Am J Surg* 1990; 159:479-81.
  51. Carpenter R, Boulter PS, Cooke T, Gibbs NM. Management of screen detected ductal carcinoma in situ of the female breast. *Br J Surg* 1989; 76:564-7.
  52. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, Lowther D, Landa M, Wazer DE. Margin width as a determinant of local control with and without radiation therapy for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Int J Cancer* 2001; 96 Suppl:97-104.
  53. Singletary SE. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:411-6.
  54. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102:49-62.
  55. Rubio IT, Mirza N, Sahin AA, et al. Role of specimen radiography in patients treated with skin-sparing mastectomy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:544-8.
  56. Spiegel AJ, Butler CE. Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:706-11.
  57. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol* 2003; 10:108-12.
  58. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Rosser RJ, Waisman JR, Gamagami P. Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:211-4.
  59. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al. Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. *Radiology* 1995; 194:379-81.
  60. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:15-20.
  61. McMasters KM, Chao C, Wong SL, Martin RC, 3rd, Edwards MJ. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: a proposal. *Cancer* 2002; 95:15-20.
  62. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, 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; 90:1371-88.
  63. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-2.
  64. Holland R, Hendriks JH. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11:181-92.
  65. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335:519-22.
  66. Solin LJ, McCormick B, Recht A, et al. Mammographically Detected, Clinically Occult Ductal Carcinoma In Situ Treated With Breast-Conserving Surgery and Definitive Breast Irradiation. *Cancer J Sci Am* 1996; 2:158.