

Collective review : Ductal carcinoma in situ

จัดทำโดย พญ.สุธินี สุคนธามาต

อาจารย์ผู้ควบคุม อ.นพ.โดม เจริญทอง

Introduction

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้หญิง โดยมีผู้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมมากกว่า 210,000 รายต่อปีในสหรัฐอเมริกา โดยในจำนวนนี้พบเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (invasive breast cancer) ร้อยละ 75-80 ส่วนที่เหลือร้อยละ 15-30 เป็นมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม (carcinoma in situ) ซึ่งในจำนวนนี้พบเป็นมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามชนิด ductal carcinoma in situ (DCIS) ได้ถึงร้อยละ 80¹ ในปัจจุบันที่มีการพัฒนาของเครื่องมือ mammogram และการเข้าถึงการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม จึงทำให้ DCIS สามารถถูกตรวจพบได้มากขึ้น²

มะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามแบบ DCIS มีหลายลักษณะจากการจำแนกตาม histopathologic และ ลักษณะทางโมเลกุล (molecular characteristic) ซึ่งจะมีแนวโน้มในการพัฒนากลายเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามและการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน ดังนั้นการเข้าใจถึงกลไกการเจริญเติบโตของเนื้องอก (biologic pathway of tumor progression) ทำให้สามารถจำแนกชนิด และวางแผนการรักษามะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามได้อย่างแม่นยำมากขึ้น^{1,14}

เป้าหมายหลักในการรักษา DCIS ในปัจจุบันคือการป้องกันไม่ให้เกิดเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม ซึ่งวิธีการรักษาคือการผ่าตัดเอาก่อนอก ตามด้วยการฉายรังสีที่เต้านม และการรับยา hormonal therapy เช่นเดียวกับการรักษา มะเร็งเต้านมระยะลุกลาม แต่มะเร็งเต้านม DCIS ไม่ได้กลายไปเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามทั้งหมด โดยพบว่าโอกาสในการกลายไปเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามนั้นมีเพียงร้อยละ 1 ต่อปีเท่านั้น ทำให้กลายเป็นข้อถกเถียงกันในปัจจุบันว่า DCIS กำลังได้รับการรักษาที่มากเกินไปหรือไม่ เพราะฉะนั้นถ้าเราสามารถแบ่งแยกได้ว่า DCIS ชนิดไหนมีโอกาที่จะกลายไปเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม และชนิดไหนที่จะไม่เจริญเติบโตลุกลามมากขึ้น ก็จะทำให้สามารถรักษา DCIS ได้อย่างเหมาะสม²

Definition and Incidence

มะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามแบบ DCIS หมายถึง เซลล์มะเร็งที่ยังจำกัดอยู่เฉพาะใน ductal system ของเต้านม โดยที่ยังไม่มีการลุกลามออกนอก basement membrane ไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียง¹

ในปัจจุบันพบอุบัติการณ์ของ DCIS เพิ่มขึ้นจากเดิมที่เคยตรวจพบได้ 5.8 คนต่อประชากร 100,000 คนใน ปี ค.ศ. 1970 เพิ่มขึ้นเป็น 32.5 คนในประชากร 100,000 คนในปี ค.ศ. 2004 ในสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นผลมาจากการพัฒนาของเครื่องมือ mammogram และการเข้าถึงการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม มากกว่าร้อยละ 90 ของ DCIS วินิจฉัยได้จากการตรวจ mammogram เท่านั้น โดยที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการ²

มะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามแบบ DCIS พบได้ประมาณร้อยละ 20 ของมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยในปัจจุบัน โดยในการตรวจ screening mammogram สามารถพบ DCIS 1/1300 รายของผู้ที่เข้ารับการตรวจคัดกรอง มะเร็งเต้านม DCIS ที่เป็นทั้งสองข้างสามารถพบได้ร้อยละ 10-20 และจากการตรวจ autopsy พบ DCIS ได้ร้อยละ 15 แสดงให้เห็นว่ามีบาง subtype ของ DCIS ที่อาจจะไม่มีอาการ แทนที่จะกลายเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม¹

ความเสี่ยงในการเกิด DCIS จะเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยจะพบได้น้อยในคนที่อายุน้อยกว่า 30 ปี ในสหรัฐอเมริกาพบว่ามี DCIS เพียง 0.6 รายต่อประชากรที่มีอายุอยู่ระหว่าง 40-49 ปี 1,000 รายที่เข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม แต่จะพบเพิ่มขึ้นเป็น 1.3 รายต่อประชากร 1,000 ราย ในช่วงอายุ 70-84 ปี แต่การกระจายของมะเร็ง DCIS นั้นพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด DCIS นั้นเหมือนกับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม อันได้แก่ ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม การมีเนื้อเต้านมที่แน่น ความอ้วน การไม่มีบุตร หรือการคลอดบุตรตอนอายุเยอะ

Clinical presentation

ในอดีตมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลามแบบ DCIS สามารถตรวจพบได้จากการคลำพบก้อนที่เต้านม แต่ในปัจจุบันที่มีการพัฒนาทางด้านเครื่องมือในการตรวจคัดกรอง คือ mammography และการเข้าถึงระบบการตรวจคัดกรอง ทำให้สามารถตรวจพบมะเร็งเต้านมในระยะนี้ได้มากขึ้น ดังนั้นในปัจจุบันนี้ DCIS ส่วนใหญ่จึงตรวจพบได้จากการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วย mammography โดยลักษณะที่พบได้คือ microcalcification ซึ่งพบได้มากกว่า ¾ ของ DCIS ทั้งหมด ลักษณะอื่นๆที่พบได้ ได้แก่ ก้อน พบได้ร้อยละ 11 และพบก้อนร่วมกับ microcalcification พบได้ร้อยละ 13 ในบางครั้งผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการมีสารคัดหลั่งจากหัวนม (nipple discharge) ซึ่งมักจะมีลักษณะเป็นเลือด และมักจะมีความเกี่ยวข้องกับ Paget's disease

Diagnosis

จากคำแนะนำของ NCCN guideline for breast cancer 2018 ในการวินิจฉัย DCIS ควรเริ่มจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การทำ mammography ของเต้านมทั้งสองข้าง การส่งตรวจชิ้นเนื้อ และการส่ง ER status ส่วนการตรวจ MRI ควรทำเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ DCIS ส่วนใหญ่มักจะไม่มีอาการ ไม่สามารถพบได้จากการตรวจร่างกายเพียงอย่างเดียว แต่การซักประวัติและการตรวจร่างกายก็มีความจำเป็นอยู่เพื่อที่จะแยกโรคอื่นๆ ออกไป มีเพียงร้อยละ 13 ของ DCIS เท่านั้นที่มาด้วยอาการ เช่นคลำได้ก้อน หรือมีสารคัดหลั่งทางหัวนม เพราะฉะนั้น DCIS จึงมักจะถูกวินิจฉัยได้จาก screening mammogram โดยลักษณะที่พบได้แก่ clustered microcalcification พบได้ร้อยละ 85-90 circumscribed mass, focal nodular pattern, asymmetry, dilated retro-areolar duct, ill-defined, rounded tumor, focal architectural distortion, subareolar mass, และการตรวจพบ density ที่เพิ่มขึ้น แต่ก็ยังมี ร้อยละ 20 ของ DCIS ที่ไม่สามารถตรวจพบได้จาก mammogram เนื่องจากไม่มี calcification หรือรอยโรคที่มีขนาดเล็กเกินไป และ sensitivity ของ mammogram เองก็ลดต่ำลงในกรณีที่ เป็น high nuclear grade

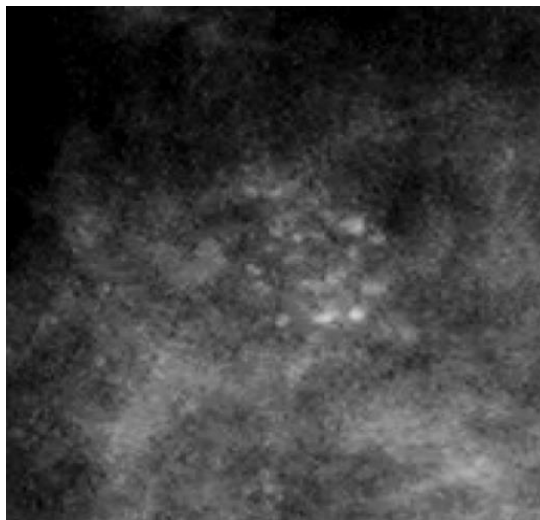


Fig. 1 DCIS pattern from mammography

spot magnification mammogram แสดงให้เห็นถึงโครงสร้างของ terminal ductal lobular unit ที่มี coarse heterogeneous และ linear calcification อยู่ภายใน lobule และ acini ซึ่งผลขึ้นเนื้อพบเป็น comedo DCIS

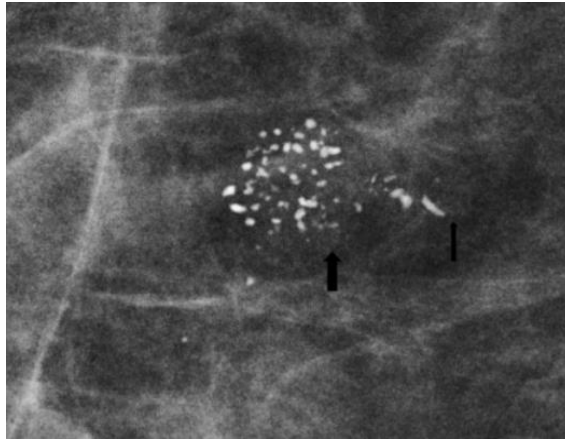


Fig. 2 DCIS pattern from mammography

แสดงให้เห็น cluster of amorphous calcification ที่มีลักษณะเป็น hazy appearance ผลขึ้นเนื้อพบเป็น cribriform DCIS

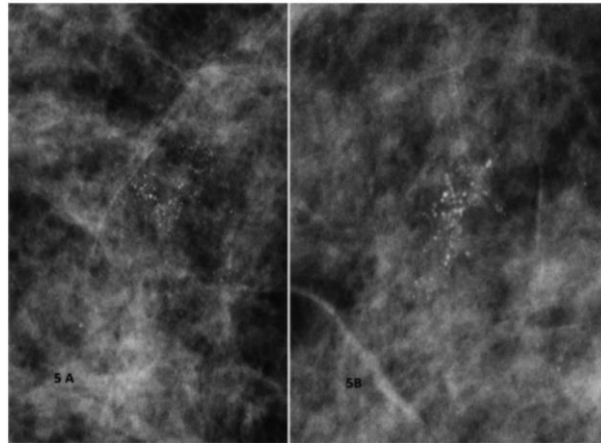


Fig. 3 DCIS pattern from mammography

แสดงการเรียงตัวแบบ segmental ของ pleomorphic calcification ผลขึ้นเนื้อเป็น comedo DCIS



Fig. 4 DCIS pattern from mammography

แสดง cluster of coarse heterogeneous calcification โดยแต่ละจุดมีขนาดมากกว่า 1 mm ผลขึ้นเนื้อเป็น fibroadenomatoid change

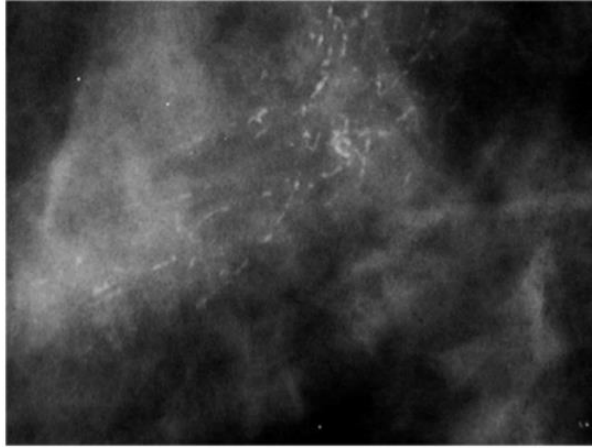


Fig. 5 DCIS pattern from mammography

แสดงการเรียงตัวแบบ segmental ของ fine linear calcification ผลชิ้นเนื้อเป็น comedo DCIS

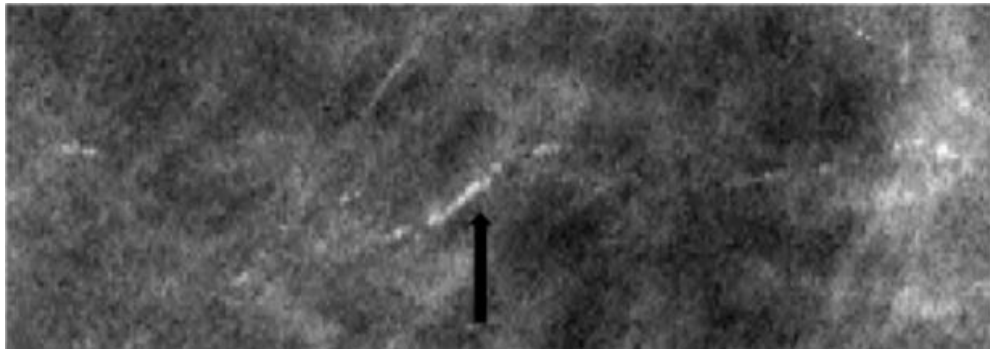


Fig. 6 DCIS pattern from mammography

แสดง linear arrangement ของ punctate calcification ผลชิ้นเนื้อเป็น cribriform DCIS⁸

Magnetic resonance imaging (MRI) เป็นการตรวจที่สามารถให้รายละเอียดของ soft tissue ได้ดี โดยสามารถแยกความแตกต่างของ fat, glandular tissue, และ lesion ภายในเต้านมได้⁹ โดยมี sensitivity อยู่ที่ ร้อยละ 98 ในการ detect high-grade DCIS⁷ จากการศึกษาในผู้หญิง 193 คนที่เป็น pure DCIS ที่เข้ารับการตรวจโดย mammogram เทียบกับ MRI พบว่ามี 93 คน (ร้อยละ 56) ที่วินิจฉัยได้จาก mammogram และมี 153 คน (ร้อยละ 92) ที่วินิจฉัยได้จาก MRI (P value < 0.0001) และในผู้ป่วยที่เป็น high grade DCIS 89 คน พบว่ามีถึง 43 คน (ร้อยละ 48) ที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจ mammogram แต่ตรวจพบได้จากการทำ MRI เพียงเท่านั้น อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย MRI เพียงอย่างเดียวจะ overestimate ขอบเขตของรอยโรคมากเกินไป ดังนั้นการวางแผนการผ่าตัดจึงไม่ควรข้อมูลจาก MRI เพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะในกรณีที่พบรอยโรคมีขอบเขตมากกว่าที่พบจาก mammogram ก็ควรจะตรวจยืนยันโดยการทำ MRI-guided biopsy⁷ จากการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างในด้านการลด re-excision rate และ local recurrence ในคนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยโดย MRI เทียบกับ mammogram⁷

การใช้ contrast-enhanced MRI เช่น Gadolinium ทำให้สามารถแยกรอยโรคภายในเต้านมได้ชัดเจนขึ้น เนื่องจาก breast parenchyma มักจะ enhanced ช้ากว่า breast tumor และ contrast ก็มักจะโดน wash out อย่างรวดเร็วใน tumor โดยทั่วไปไม่ได้มีคำแนะนำให้ใช้ MRI สำหรับการ screening แต่จะทำในเฉพาะบางรายเท่านั้นที่ต้องการที่จะ detect breast cancer ใน early stage เช่นในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง และคนไข้ที่อายุน้อยกว่า 40 ปีซึ่งการทำ mammogram จะมี sensitivity ที่ลดลง⁹

The American Cancer Society (ACS) ได้มีคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ MRI สำหรับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม โดยแนะนำให้ทำในรายที่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมตลอดช่วงชีวิตมากกว่า ร้อยละ 20-25 ได้แก่คนที่มีประวัติในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมหรือ มะเร็งรังไข่ และผู้หญิงที่กำลังได้รับการรักษา Hodgkin disease⁹

Recommendations for Breast MRI Screening as an Adjunct to Mammography

- Recommend annual MRI screening (Base on evidence)
 - BRCA mutation
 - Lifetime risk 20-25% or greater, as defined by BRCAPRO or other models that are largely dependent on family history
- Recommend annual MRI screening (Base on expert consensus opinion)
 - Radiation to chest between 10 and 30 years
 - Li-Fraumeni syndrome and first-degree relatives
 - Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes and first-degree relatives
- Insufficient evidence to recommend for against MRI screening
 - Lifetime risk 15-20%, as defined by BRCAPRO or other models that are largely dependent on family history
 - Atypical ductal hyperplasia (ADH)
 - Heterogeneously or extremely dense breast on mammography
 - Woman with a personal history of breast cancer, including ductal carcinoma in situ (DCIS)
- Recommend against MRI screening (Base on expert consensus opinion)
 - Woman at <15% lifetime risk

การส่งตรวจ ER status มีความสำคัญใน DCIS เพื่อที่จะประเมินประโยชน์ในการให้ adjuvant endocrine therapy ส่วน HER-2 status ถึงแม้จะมีความสำคัญในการบอกพยากรณ์โรคในมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม แต่ใน DCIS นั้น การส่งตรวจ HER-2 ยังไม่มีประโยชน์ที่ชัดเจน ตาม NCCN guideline จึงไม่ได้แนะนำให้ส่งตรวจ HER-2 status ใน DCIS⁷

Histologic parameters

Page และคณะได้กล่าวไว้ว่า DCIS มีความเสี่ยงที่จะกลายเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามได้ โดยขึ้นอยู่กับลักษณะเฉพาะของ DCIS ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษา DCIS มีโอกาสที่จะกลายเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามได้เพิ่มขึ้น 8-10 เท่า เทียบกับประชากรทั่วไป

ในปี ค.ศ. 1985 The Cancer Committee of College of American Pathologists ได้มีการจัดจำแนกชนิดของ DCIS โดยใช้ histologic parameter (architectural, nuclear grade, presence or absence of microcalcification, and necrosis) แบ่ง DCIS ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ noncomedo subtype และ comedo subtype โดย noncomedo subtypes ยังแบ่งออกเป็น 4 ชนิดย่อยคือ cribriform, micropapillary, solid, และ papillary subtype โดย comedo subtype จะมีลักษณะเป็น high-grade cell, prominent central necrosis, และมักจะสัมพันธ์กับ pleomorphic microcalcification

เพราะฉะนั้นในการบรรยายลักษณะทาง histology ของ DCIS ควรจะบอกข้อมูลของ architectural subtype (noncomedo or comedo subtype), nuclear grade, microcalcification, necrosis ขนาดโดยประมาณ และการกระจายของรอยโรค โดยวัดขนาดจากรอยโรคที่มีขนาดใหญ่ที่สุดเพียงก้อนเดียว และควรบอก margin status ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่บ่งชี้ถึงโอกาสในการกลับเป็นซ้ำ โดยถือว่า margin free เมื่อมีระยะห่างจากรอยโรคน้อยกว่า 0.2 ซม. เป็น closed margin เมื่อระยะห่างจากรอยโรคอยู่ที่ 0.1-0.2 ซม. และเป็น involved margin เมื่อระยะห่างจากรอยโรคน้อยกว่า 0.1 ซม. หรือมีรอยโรคของ DCIS อยู่ที่หน้าตัด

การจำแนก DCIS ออกเป็น noncomedo และ comedo ยังมีความสัมพันธ์กับ tumor marker ที่สำคัญหลายชนิด เช่น high grade cytology หรือ comedo DCIS มักจะไม่มี estrogen receptor expression แต่มี amplification ของ HER-2/neu gene เป็น aneuploidy มี mutation ของ tumor suppressor gene p53 มี high proliferative rate, angiogenesis และมักมี foci of microinvasion ต่างจาก noncomedo subtype ซึ่งประกอบไปด้วย low-grade cytology มักจะมี estrogen receptor expression ไม่มี HER2/neu amplification ไม่มี mutation of p53 ไม่เป็น aneuploidy มี proliferative rate และ angiogenesis ที่ต่ำ และมักจะไม่พบ microinvasion

ใน DCIS บางรายอาจจะแยกระหว่าง noncomedo และ comedo subtype ได้ยาก เช่นรอยโรคที่มี prominent central necrosis แต่เป็น low-grade cytology หรือรอยโรคที่เป็น high-grade cytology แต่มีลักษณะเป็น cribriform หรือ micropapillary ซึ่งจำเป็นต้องมีระบบการจัดจำแนกที่ละเอียดขึ้นกว่านี้

The European classification ได้มีการจำแนก DCIS ตามความรุนแรงของ atypia ของ nuclei แบ่งเป็น low grade (grade 1), intermediate grade (grade 2), และ high grade (grade 3)

Classifications

ในอดีตเชื่อว่า DCIS เป็น precancerous lesion ของมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (invasive breast cancer) ซึ่งกลไกการเกิดความผิดปกติของเซลล์อธิบายได้ด้วยหลักการเดียวกับ adenoma-carcinoma sequence ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยเริ่มตั้งแต่ normal epithelium สะสมความผิดปกติในเซลล์ กลายเป็น ductal hyperplasia, atypical ductal hyperplasia (ADH), low-grade DCIS, high-grade DCIS, และ invasive breast cancer

แต่จากการศึกษาเกี่ยวกับ genetic studies ในปัจจุบัน พบว่า ADH มีลักษณะหลายอย่างคล้ายคลึงกับ low-grade DCIS คือ loss of 16q และ 17p และ gain of 1q และ low-grade DCIS ก็มีลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างจาก high-grade DCIS มีความเป็นไปได้ว่ามะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (invasive breast cancer) เกิดจาก subtypes ที่แตกต่างกันของ DCIS ซึ่งมีความสำคัญในการออกมาตรการป้องกันมะเร็งเต้านมระยะลุกลามต่อไป

ซึ่ง low-grade DCIS มักจะมีลักษณะคล้ายกับ ADH คือมี nuclear monomorphism, regular cell placement และ punched out, round regular space และมักจะมี microcalcification ร่วมด้วย แตกต่างกันคือ ADH มักจะเป็นแค่บางส่วนของ duct space แต่ low-grade DCIS มักจะเป็นทั้ง duct space Tavassoli และ Norris ได้นิยาม 2-mm rule กล่าวคือ ADH คือ low-grade atypical epithelium ที่มีขนาดเล็กกว่า 2 มม. ส่วน DCIS มีขนาดมากกว่า 2 มม.

ส่วน comedo subtype DCIS ก็มีความจำเป็นที่จะต้องแยกออกจาก pleomorphic LCIS ซึ่ง pleomorphic LCIS จะประกอบไปด้วย atypical epithelial cell ที่มีขนาดใหญ่ มี mitoses เยอะ มี foci of central necrosis และ prominent microcalcification แต่ที่แตกต่างกันคือ DCIS จะเป็น lobulocentric appearance, discohesive nature of large atypical cell และไม่มี E-cadherin expression

AJCC ได้ให้นิยามของ microinvasion ไว้ว่า DCIS ที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งออกนอก basement membrane ที่มีขนาดไม่เกินกว่า 0.1 ซม. (the extension of cancer cells beyond the basement membrane with no focus larger than 0.1 cm in diameter) ซึ่งการเกิด microinvasion มักจะสัมพันธ์กับขนาดของ DCIS โดยพบ microinvasion ได้น้อยใน DCIS ที่มีขนาดน้อยกว่า 2.5 ซม. ใน DCIS ที่มีขนาดอยู่ระหว่าง 2.5-5.0 ซม. จะมีโอกาสพบ microinvasion ได้ประมาณร้อยละ 44 และใน DCIS ที่มีขนาดมากกว่า 5 ซม. จะมีโอกาสพบ microinvasion ได้ร้อยละ 70 เมื่อสงสัยว่ามี microinvasion ก็จำเป็นที่จะต้องตรวจ Immunohistochemistry (IHC) สำหรับ myoepithelial marker ต่อไป เช่น myosin heavy chain หรือ p63 เพื่อที่จะได้จำแนกรอยโรคได้อย่างแม่นยำมากยิ่งขึ้น ส่วน CD31, CD34 ก็มีความจำเป็นในการที่จะบ่งบอกว่ามี lymphatic/vascular invasion หรือไม่

Multifocal DCIS หมายถึง DCIS ที่มีตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไปในเต้านม แต่ยังอยู่ใน quadrant เดียวกัน โดยแต่ละตำแหน่งห่างกัน 5 มม. แต่จากการศึกษาโดยละเอียดทางพยาธิวิทยาพบว่า multifocal lesion คือ DCIS ที่มีการกระจายไปทางท่อน้ำนม¹² ต่างจาก multicentric DCIS ที่หมายถึง DCIS ที่ตำแหน่งอื่นในเต้านมข้างเดียวกันแต่อยู่คนละ quadrant กับ DCIS ต้นกำเนิด (index DCIS) ซึ่งสามารถแยกจากกันอย่างชัดเจนโดยมีเนื้อเต้านมปกติคั่นอยู่ระหว่างรอยโรค จากข้อมูลนี้ทำให้ผลต่อการเลือกการผ่าตัดรักษาโดย mastectomy และการกลับเป็นซ้ำส่วนใหญ่มักเกิดใน quadrant เดียวกันกับ DCIS ต้นกำเนิดนั้น¹³

Molecular biology and biomarkers in DCIS

การส่งตรวจ ER และ PR expression ถือเป็นการส่งตรวจที่เป็นพื้นฐานสำหรับทุกๆ DCIS specimens ซึ่งมีผลต่อการรักษาต่อไป นอกจากนี้ยังมีการตรวจ HER2, p53, E-cadherin

DCIS มีลักษณะทาง histology และมี biomarkers ที่หลากหลายตั้งแต่ well differentiated ถึง poorly differentiate จนกระทั่งมีลักษณะที่คล้ายคลึงกับมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม

Wellings และ Jensen ได้เสนอรูปแบบการเจริญเติบโตของมะเร็งเต้านม โดยมีสมมติฐานว่ามะเร็งเต้านมมีต้นกำเนิดจาก terminal duct lobular unit (TDLU) ที่เซลล์สะสมความผิดปกติมาเรื่อยๆ อาจจะใช้ระยะเวลานานเป็นสิบปี โดยเริ่มตั้งแต่ hyperplastic enlarged lobular unit (HELU) กลายเป็น atypical ductal hyperplasia (ADH), Ductal carcinoma in situ (DCIS) และกลายเป็น invasive breast cancer ในที่สุด ซึ่ง HELU และ ADH มักจะมีลักษณะทาง histology และ biological feature ที่คล้ายกันคือเป็น very-well differentiate ในขณะที่ invasive breast cancer จะมีลักษณะทาง histologic และ biologic features ที่หลากหลายตั้งแต่ very-well จนถึง very-poorly differentiation ส่วน DCIS จะมีลักษณะกึ่งกลางระหว่าง ADH และ invasive breast cancer⁶

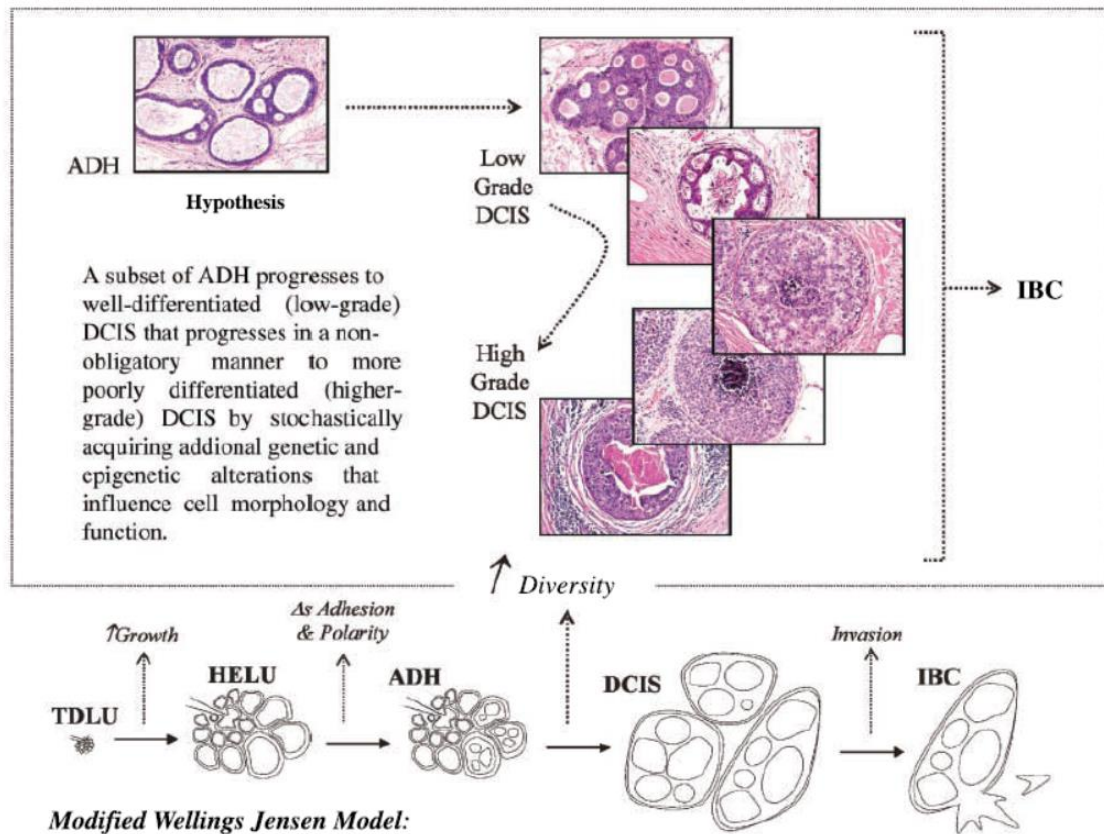


Fig. 7 การเปลี่ยนแปลงจากเซลล์เต้านมปกติไปเป็นเซลล์มะเร็ง

นอกจากการแบ่งชนิดของ DCIS ออกเป็น noncomedo และ comedo subtypes แล้ว ยังสามารถแบ่งชนิดของ DCIS ตาม Elston-Ellis modified Scarff-Bloom-Richardson method โดยดูจาก degree of differentiation ได้เป็น low-grade, intermediate-grade, และ high-grade DCIS ซึ่งจะมีความแตกต่างกันในการที่จะกลายไปเป็น invasive cancer พยากรณ์โรค และการตอบสนองต่อการรักษา โดยปัจจัยที่ใช้ในการประเมินได้แก่

- Degree of tubule/gland formation in tumor โดย grade 1 มีมากกว่า ร้อยละ 75 grade 2 อยู่ระหว่าง ร้อยละ 10-75 และ grade 3 มีน้อยกว่า ร้อยละ 10
- Degree of nuclear atypia or pleomorphism in worst 10% of tumor cell โดย grade 1 เป็น mild, grade 2 เป็น moderate และ grade 3 เป็น severe
- The average mitotic count per high power field based on counting a minimum of 10 HPF โดย grade 1 มีน้อยกว่า 1/HPF grade 2 อยู่ระหว่าง 1-2/HPF และ grade 3 มีมากกว่า 2/HPF
- Extent of central necrosis โดย grade 1 มีน้อยกว่า ร้อยละ 10 grade 2 อยู่ระหว่าง 10-50% และ grade 3 มีมากกว่า ร้อยละ 50

โดยในแต่ละปัจจัย grade 1 จะได้คะแนน 1 คะแนน grade 2 ได้ 2 คะแนน และ grade 3 ได้ 3 คะแนน เมื่อนำคะแนนในแต่ละข้อมารวมกันแล้ว จะได้คะแนน 4-12 คะแนน โดย DCIS grade 1 จะมีคะแนน 4-7 คะแนน DCIS grade 2 มีคะแนน 8-9 คะแนน และ DCIS grade 3 มีคะแนน 10-12 คะแนน นอกจากนี้ DCIS ในแต่ละ grade ยังมีความสัมพันธ์กับ biomarkers (ER, PR, HER-2, p53) กล่าวคือ มากกว่าร้อยละ 95 ของ DCIS grade 1 (well-differentiated) จะมีการแสดงออกของ ER และ PR ที่เยื่อ และพบในเกือบทุกเซลล์ แต่ใน DCIS grade 3 (poorly differentiated) จะมีการแสดงออกของ ER และ PR ที่น้อย โดยพบเพียงร้อยละ 20 เท่านั้น ส่วนการแสดงออกของ HER-2 และ p53 จะพบได้เยื่อใน high-grade DCIS โดยพบได้มากกว่าร้อยละ 60 แต่กลับพบได้น้อยใน low-grade DCIS ส่วน proliferation rate หรือ Ki-67 จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จาก ร้อยละ 5 จนถึง ร้อยละ 35 ตามคะแนนที่เพิ่มขึ้น⁶

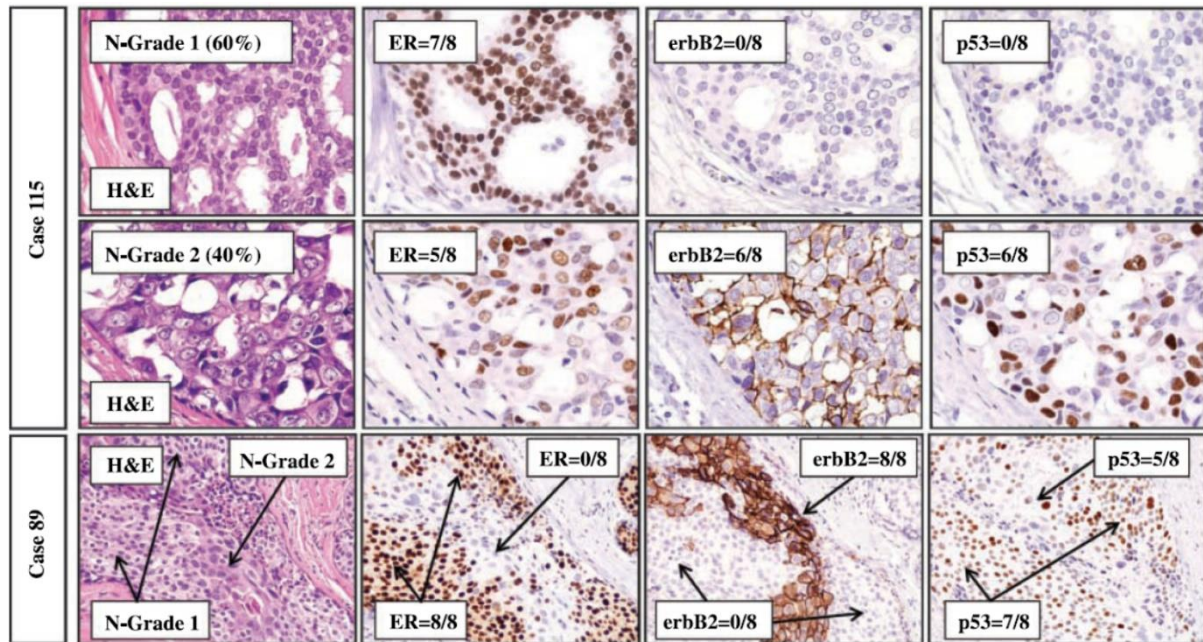


Fig. 8 DCIS case; ER, erbB2 และ p53 expression

ส่วนการแบ่ง intrinsic subtype ของ DCIS จะใช้รูปแบบเดียวกับการแบ่งของ invasive cancer คือเป็น luminal A, luminal B, basal, และ HER-2 enriched subtypes⁶

Treatment

- Primary treatment

เป้าหมายหลักในการรักษา DCIS คือการป้องกันการกลับเป็นซ้ำและการกลายเป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม⁷ โดยวิธีการรักษามีทั้งการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนหรือเอาเต้านมออก การฉายรังสี และ adjuvant endocrine therapy เพื่อลดโอกาสในการเป็นซ้ำ เนื่องจากมะเร็ง DCIS มีรูปแบบที่หลากหลาย การผ่าตัดรักษาจึงสามารถทำได้หลายแบบ สำหรับการรักษารอยโรคที่เต้านมสามารถทำได้ 3 แบบคือ lumpectomy ตามด้วย radiation therapy, lumpectomy เพียงอย่างเดียว และ mastectomy⁷ เนื่องจากตัวเลือกในการรักษาสำหรับ local treatment ไม่ได้มีผลกระทบต่อ overall disease-related survival ดังนั้นการพิจารณาเลือกวิธีการผ่าตัดจึงขึ้นอยู่กับความต้องการของคนไข้ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ

Van Nuys Prognostic Index (VNPI) เป็นแนวทางที่ใช้เพื่อประเมินรอยโรคของ DCIS เพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสม ตีพิมพ์ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1997 โดยประเมินจากขนาดของรอยโรค ขอบเขตของรอยโรค pathological grade และ ในปี ค.ศ. 2003 ได้มีการปรับปรุงใหม่โดยการเพิ่มอายุของผู้ป่วยเข้าไปเพื่อใช้ในการคำนวณคะแนน จากนั้นจะแบ่งคนไข้ ออกเป็น 3 กลุ่มตามคะแนนที่ได้ ซึ่งแต่ละกลุ่มก็จะมีแนวทางในการรักษาที่แตกต่างกันออกไป โดยใน low-risk group การผ่าตัดเพื่อเอาตัวก้อนออกอย่างเดียวก็เพียงพอ แต่สำหรับ high-risk group มีความจำเป็นที่จะต้องตัดเอาเต้านมออกเพื่อให้ได้ free margin ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการกลับเป็นซ้ำของโรค

ตารางที่ 1 Van Nuys Prognostic index score 1997, University of California

Score	1	2	3
Tumor size (mm)	≤15	16 – 40	≥41
Margin (mm)	≥10	1 – 9	<1
Pathological classification	Non-high grade No necrosis	Non-high grade Necrosis	High grade With/without necrosis

- Distance from tumor biopsy margin
- Nuclear grade
- Comedo necrosis

ตารางที่ 2 Treatment of choice based on VNPI 1997

Score	Treatment
3 – 4	Tumourectomy
5 – 7	Tumourectomy + radiotherapy
8 – 9	Mastectomy

ตารางที่ 3 Update Van Nuys Prognostic index score 2003, University of California

Score	1	2	3
Tumor size (mm)	≤15	16 – 40	≥41
Margin (mm)	≥10	1 – 9	<1
Pathological classification	Non-high grade No necrosis	Non-high grade Necrosis	High grade With/without necrosis
Age (yrs)	>60	40 – 60	<40

- Distance from tumor biopsy margin
- Nuclear grade
- Comedo necrosis, not individual cells

ตารางที่ 4 Treatment of choice based on VNPI 2003

Score	Treatment
4 – 6	Tumourectomy
7 – 9	Tumourectomy + radiotherapy
10 – 12	Mastectomy

การรักษาโรคที่เต้านมโดยการผ่าตัดสามารถทำได้ทั้งการตัดเนื้อเต้านมออกทั้งหมด (simple mastectomy) ซึ่งมี success rate มากกว่า ร้อยละ 99 หรือการตัดเอาเฉพาะตัวก้อนออก (breast conserving therapy) ซึ่งเป็นการผ่าตัดที่นิยมทำมากกว่าร้อยละ 60 ใน DCIS ในสหรัฐอเมริกาและแคนาดา⁴ เช่นเดียวกับการรักษามะเร็งเต้านมระยะลุกลาม ซึ่งยังเป็นประเด็นที่ถกเถียงกันในปัจจุบันว่าอาจเป็นการรักษาที่มากเกินไปสำหรับมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม Holland และ Hendriks และ Faverly ได้ทำการศึกษาโดยนำเอาชิ้นเนื้อของ DCIS มา reconstructed 3D พบว่า แม้ว่าจะมีรอยโรคหลายตำแหน่งและมีช่องว่างระหว่างแต่ละรอยโรคของ DCIS แต่รอยโรคส่วนใหญ่ก็ยังอยู่ใน quadrant เดียวกันของเต้านม

- Total mastectomy

การรักษาด้วยการตัดเต้านม (mastectomy) มีที่ใช้ในกรณี DCIS มีมากกว่า 2 quadrants ทั้งที่ตรวจพบได้จาก imaging หรือการตรวจร่างกาย การทำ mastectomy จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของ lymphatic drainage ที่ไปยัง axilla อย่างถาวร ทำให้ไม่สามารถทำ SLNB ได้ในอนาคต ดังนั้นในคนไข้ DCIS ที่เลือกการรักษาโดยการตัดเต้านม หรือทำการผ่าตัดในบริเวณที่จะขัดขวาง lymphatic drainage ไปยัง axilla จึงควรได้รับการทำ SLNB ร่วมด้วย

- Lumpectomy plus whole breast radiation therapy

เป็นการตัดก้อนที่เต้านมออกเพื่อให้ได้ free margin ร่วมกับการฉายรังสี เพื่อกำจัด residual microscopic disease (7) จากการศึกษาของ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Program; NSABP B17 ซึ่งศึกษาการรักษา DCIS ด้วยการผ่าตัดเต้านมแบบ lumpectomy อย่างเดียว (LO) เทียบกับการผ่าตัด lumpectomy ตามด้วย irradiation therapy (LRT) โดยเก็บข้อมูลในช่วงตั้งแต่ตุลาคม ปี ค.ศ. 1985 จนถึงธันวาคมปี ค.ศ. 1990 เพื่อศึกษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในข้างเดียวกัน (ipsilateral breast tumor recurrence; IBTR) ได้ผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 818 คน แบ่งเป็นกลุ่ม LO 403 คน และ LRT 410 คน พบว่าการผ่าตัดด้วย LRT สามารถช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมข้างเดียวกัน (invasive IBTR) ได้ร้อยละ 52 เทียบกับการรักษาโดยวิธี lumpectomy เพียงอย่างเดียว (Hazard ratio 0.48, 95% confidence interval 0.33-0.69, P value <0.001)³ แต่ radiation therapy ไม่ได้ลด overall survival เพราะฉะนั้นการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ lumpectomy ตามด้วย irradiation จึงเป็นมาตรฐานสำหรับการรักษา DCIS ซึ่งการดูการกระจายของ microcalcification ทั้ง pathologic และ radiologic มีความสำคัญเพื่อที่จะได้ตัดเอารอยโรคออกได้หมด¹

และจากการติดตามกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัย NSABP B17 ต่อไปอีกเป็นระยะเวลา 15 ปีพบว่าอุบัติการณ์ของ invasive IBTR อยู่ที่ร้อยละ 19.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดย lumpectomy เพียงอย่างเดียว และร้อยละ 8.9 ในกลุ่มที่ได้ lumpectomy ตามด้วย irradiation therapy และอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมข้างตรงข้าม (contralateral breast cancer) อยู่ที่ร้อยละ 10.3 ในกลุ่ม LO และอยู่ที่ร้อยละ 10.2 ในกลุ่ม LRT³ นอกจากนี้ยังพบว่าการเกิด invasive IBTR มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการตาย (Hazard ratio 1.75, 95% confidence interval 1.45-2.96, P value <0.001) ในขณะที่การเกิด IBTR ที่เป็น DCIS ไม่ได้ทำให้มีอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น³

จากงานวิจัย NSABP B17 สามารถสรุปได้ว่า การผ่าตัดมะเร็งเต้านมโดยวิธี lumpectomy ตามด้วย irradiation therapy ช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมซ้ำในข้างเดียวกัน แต่ไม่ได้ลดอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมในข้างตรงข้าม และการเกิดการเป็นซ้ำที่เป็นแบบ invasive IBTR ทำให้มีอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น³

หลังจากนั้นได้มีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อดูอัตราการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มคนไข้ที่ได้รับการรักษาโดย lumpectomy ตามด้วย radiation therapy คือ SweDCIS trial ได้ศึกษาการกลับเป็นซ้ำที่ระยะเวลา 20 ปี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดย lumpectomy ตามด้วย radiation therapy จะลดโอกาสในการกลับเป็นซ้ำได้ ร้อยละ 37.5 แต่ไม่มีผลต่ออัตราการตายจากมะเร็งเต้านมหรือ overall survival¹⁰ ซึ่งให้ผลลัพธ์ไม่ต่างจาก EORTC trial ที่พบว่า radiation therapy ช่วยลดโอกาสให้เกิด ipsilateral breast tumor recurrence ลงได้ ร้อยละ 48 เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 5 ปี¹¹

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบการเกิดการเป็นซ้ำของโรคในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสี กับกลุ่มที่ไม่ได้รับ ในการวิจัย NSABP B-17, EORTC, SweDCIS, และ UK/ANZ DCIS

Study name	Entry dates	No. of women randomized	No. of women eligible for analysis	Median follow up (years)	Mammographic detection (%)	Negative surgical margins required	Local recurrence	
							RT	No RT
NSABP B-17	1985-1990	818	798	16.5	80	Yes	19.8	35
EORTC	1986-1996	1010	918	10.4	72	Yes	17	30
SweDCIS	1987-1999	1067	1011	8.4	79	No	17.7	31.7
UK/ANZ DCIS	1990-1998	1030	1002	4.8	100	Yes	7	19.4

- Lumpectomy alone without whole breast radiation

การผ่าตัดเต้านมเพียงอย่างเดียวโดยไม่มีการฉายรังสีเพิ่มเติมสามารถทำได้ในผู้ป่วยที่เป็น low-grade DCIS จากการศึกษา ECOG trial (Local Excision Alone Without Irradiation for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group) โดยการนำคนไข้ที่เป็น low-grade หรือ intermediate-grade DCIS ที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 2.5 ซม. และคนไข้ที่เป็น high-grade DCIS ที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 1 ซม. และมี microscopic margin กว้างกว่าหรือเท่ากับ 3 ซม. และไม่มี residual calcification ที่ตรวจพบจาก postoperative mammogram มาเข้าร่วมการวิจัย แล้วติดตามอาการที่ 5 ปีเพื่อดู ipsilateral breast event พบว่าในกลุ่ม low/intermediate grade DCIS มี IBE ร้อยละ 6.1 ส่วนใน high-grade DCIS พบ IBE ร้อยละ 15.3 สรุปได้ว่าการผ่าตัดเต้านมเพียงอย่างเดียวโดยไม่ต้องมีการฉายรังสีเพิ่มเติมสามารถทำได้ในคนไข้ low-intermediate grade DCIS ที่มี margin มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มม. เนื่องจากมีอัตราการเป็นซ้ำที่ต่ำ¹⁵

- Margin status after breast conserving therapy

ใน pure DCIS ที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด lumpectomy พบว่า margin status เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิด การเป็นซ้ำ การศึกษาในอดีตพบว่า การผ่าตัด lumpectomy ใน DCIS ให้ได้ขอบเขตที่เป็น negative margin สามารถลดการ กลับเป็นซ้ำของโรคได้ แต่ในปัจจุบันไม่สามารถที่จะใช้หลักเกณฑ์ no ink on tumor เช่นเดียวกับในมะเร็งเต้านมระยะ หลุกลามได้เนื่องจาก DCIS มักจะมีลักษณะเป็น multifocal area¹⁷ Rudloff และคณะ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของความกว้าง ของ margin กับ ipsilateral breast tumor recurrence และประโยชน์ของการฉายรังสีหลังการผ่าตัดแบบ lumpectomy โดยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามความกว้างของ margin คือ close or positive margin คือมีความกว้างของ margin น้อยกว่า 1 มม. กลุ่ม intermediate มีความกว้างของ margin ระหว่าง 1-9 มม. และกลุ่ม wide มีความกว้างของ margin มากกว่าหรือเท่ากับ 10 มม. แล้วติดตามการรักษาไป 10 และ 15 ปี พบว่า IBTR โดยรวมของทุกกลุ่มอยู่ที่ร้อยละ 22 และ 29 แต่เมื่อแบ่งตามกลุ่มแล้วพบว่า มีการกลับเป็นซ้ำที่ 28, 21, และ 19 ในกลุ่ม closed or positive, intermediate, และ wide margin ตามลำดับ และการฉายรังสีสามารถลดการกลับเป็นซ้ำลงได้ร้อยละ 83, 70, และ 24 ตามลำดับ¹⁸ Dunne และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย DCIS ที่ได้รับการรักษาโดย lumpectomy ตามด้วย radiation จำนวน 4,660 รายพบว่า ผู้ป่วยที่มี margin น้อยกว่า 2 มม. จะมีความสัมพันธ์กับการเกิด IBTR มากกว่าผู้ป่วยที่การผ่าตัดได้ margin เท่ากับ 2 มม. แต่อย่างไรก็ตาม การที่มี margin ที่มากกว่า 2-5 ซม. หรือ margin ที่มากกว่า 5 มม. ก็ไม่ได้มีผลลัพธ์ต่างกับ margin 2 มม. อย่างมีนัยสำคัญ¹⁷

จากการศึกษาของ Morrow และคณะ เปรียบเทียบความกว้างของ margin กับ ipsilateral breast tumor recurrence พบว่าการผ่าตัดให้ได้ negative margin สามารถลดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของมะเร็งข้างเดียวกันได้ 2 เท่าเมื่อ เปรียบเทียบกับการผ่าตัดที่มี positive margin และ negative margin ที่ 2 มม. เป็นความกว้างที่น้อยที่สุดที่มีความเสี่ยงต่อการ กลับเป็นซ้ำ และความกว้างของ margin ที่มากกว่า 2 มม. ไม่ได้ลดการกลับเป็นซ้ำลงอย่างมีนัยสำคัญ¹⁹ สรุปได้ว่าการผ่าตัด แบบ lumpectomy ควรที่จะได้ margin อย่างน้อย 2 มม. เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของโรค และควรได้รับการฉายรังสีร่วมด้วย ส่วนการที่ได้ margin น้อยกว่า 2 มม. ยังไม่ได้เป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด mastectomy เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานว่ามีการกลับ เป็นซ้ำสูงอย่างชัดเจน

NCCN guideline 2018 ได้แนะนำให้ใช้ margin อย่างน้อย 2 มม. สำหรับ DCIS ที่ได้รับการรักษาด้วย lumpectomy ตามด้วย whole breast radiation ตามคำแนะนำของ SSO/ASTRO/ASCO guideline เพื่อลดโอกาสในการ เกิด IBTR¹⁹

Wong และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับ margin status เป็นการศึกษาแบบ single-arm prospective trial ใน คนไข้ที่เป็น low-intermediate grade DCIS ที่มีขนาดเล็กกว่า 2.5 ซม. และมี margin มากกว่า 1 ซม. ที่ได้รับการรักษาโดย การทำ lumpectomy อย่างเดียวแล้วทำการติดตามไปเป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึง ร้อยละ 12 การ วิจัยนี้จึงหยุดลงก่อนที่จะสิ้นสุด

ในคนไข้ที่ได้รับการรักษาโดย BCT ควรจะได้รับการประเมินหลังผ่าตัดเพื่อดูว่าตัวก้อน resection หรือไม่ โดยดูจาก margin และการส่งตรวจ radiography ของชิ้นเนื้อ ในกรณีที่ไม่แน่ใจว่าตัดก้อนได้เพียงพอหรือไม่ ควรมี การส่งตรวจ mammogram เพิ่มเติมหลังผ่าตัด และในขณะที่ผ่าตัดก็ควรมีการวางคลิปไว้ เพื่อบอกขอบเขตของตัวก้อน ซึ่งมีความสำคัญในกรณีที่จำเป็นต้องมีการผ่าตัดเพิ่มเติม⁷

- Role of sentinel lymph node biopsy (SLNB)

เนื่องจาก DCIS เป็นมะเร็งเต้านมระยะไม่ลุกลาม ไม่มีการ invasion ทะลุ basement membrane จึงมีโอกาที่จะแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองได้น้อย แต่ก็ยังพบ sentinel lymph node positive ได้ประมาณร้อยละ 3-13 และพบร่วมกับมะเร็งชนิดลุกลามได้ ร้อยละ 20-25 ความจำเป็นในการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (SLNB) ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ ส่วนใหญ่ไม่มีความจำเป็นต้องทำ SLNB ยกเว้นในกรณีที่พบ high-grade DCIS ซึ่งมักจะมี microinvasion ร่วมด้วยได้บ่อย ในคนที่ได้รับการรักษาโดย mastectomy และคนไข้ที่ DCIS ขนาดใหญ่ที่สามารถคลำพบก้อนได้จากการตรวจร่างกาย¹

- Role of axillary lymph node dissection (ALND)

ใน DCIS ไม่มีข้อบ่งชี้ของการทำ ALND ยกเว้นในกรณีที่ตรวจทางพยาธิวิทยาแล้วพบว่ามี invasive cancer ร่วมด้วยหรือมี axillary lymph node metastasis อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยประมาณ ร้อยละ 25 ที่ได้รับการวินิจฉัยในตอนแรกจากการตรวจชิ้นเนื้อว่าเป็น pure DCIS แต่กลับพบเป็น invasive cancer จากการผ่าตัด

Postsurgical Treatment

- Endocrine therapy

จากการศึกษา NSABP B24 ที่เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในคนไข้ DCIS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Tamoxifen เพิ่มเติมภายหลังการผ่าตัด lumpectomy และ irradiation เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ช่วงเดือนมกราคม ปี ค.ศ. 1989 จนถึงเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2009 ในกลุ่มทดลองจะได้รับ Tamoxifen เป็นระยะเวลา 5 ปี เทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Tamoxifen เพิ่มเติมสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ invasive IBTR ลงได้ร้อยละ 32 (Hazard ratio 0.68, 95% confidence interval 0.49-0.95, P value 0.025) และจากการติดตามไปเป็นระยะเวลา 15 ปีพบว่าอุบัติการณ์การเกิด invasive IBTR อยู่ที่ร้อยละ 8.5 เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ซึ่งมีอุบัติการณ์อยู่ที่ ร้อยละ 10 สรุปได้ว่าการรักษาเพิ่มเติมด้วย Tamoxifen มีประสิทธิภาพในการรักษา DCIS หลังการผ่าตัด lumpectomy³ มะเร็งชนิด DCIS มีพยากรณ์โรคที่ดี โดยพบว่า overall survival ที่ 15 ปีมากกว่า ร้อยละ 85 และมีอัตราการตายจากตัวโรค (breast cancer related death) น้อยกว่า ร้อยละ 4.7 แต่การศึกษา NSABP B24 ยังมีข้อจำกัดอยู่คือ ไม่ได้มีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มี ER positive และ negative

แม้ว่า Tamoxifen จะมีประโยชน์ในการรักษาเสริมสำหรับ DCIS แต่ผู้ป่วยบางรายก็ไม่สามารถทนภาวะแทรกซ้อนจากยาได้ เช่น มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก และภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด จึงได้มีการศึกษา NSABP B35 เป็นการศึกษาแบบ prospective double-blinded randomized trial ที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา Anastrozole เทียบกับ Tamoxifen ในกลุ่มคนไข้ DCIS วัยหมดประจำเดือนที่มี hormonal receptor positive และได้รับการรักษาโดย lumpectomy ตามด้วย radiation therapy เพื่อดู breast cancer free interval ทั้ง local, regional, distant, contralateral, invasive และ DCIS recurrence โดยทำการเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือน มกราคม ปี ค.ศ. 2003 จนถึงเดือนมิถุนายน ปี ค.ศ. 2006 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Tamoxifen จะมี breast cancer free interval อยู่ที่ ร้อยละ 89.1 และ 93.1 ในกลุ่มที่ได้รับ Anastrozole เมื่อติดตามอาการไปเป็นระยะเวลา 5 ปี สรุปได้ว่า Anastrozole ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าในกลุ่มคนไข้ที่อายุน้อยกว่า 60 ปี ส่วนในคนไข้ที่อายุมากกว่า 60 ปี ไม่พบความแตกต่างกันอย่างชัดเจน นอกจากนี้ Anastrozole ยังสามารถลดการเกิดมะเร็งเต้านมข้างตรงข้ามได้ (Hazard ratio 0.62, 95% confidence interval 0.43-0.96, P value 0.0322) แต่ไม่ลดการเกิด ipsilateral recurrence ทั้งแบบ invasive และ noninvasive Anastrozole มีอุบัติการณ์ของ thromboembolic event ที่น้อยกว่า โดยพบเพียง ร้อยละ 0.8 เทียบกับ Tamoxifen ที่พบได้ ร้อยละ 2.7⁵

เพราะฉะนั้นคำแนะนำสำหรับการใช้ endocrine therapy สำหรับ DCIS คือให้ในคนไข้ที่ได้รับการรักษาโดยการทำ lumpectomy ตามด้วย radiation หรือ lumpectomy เพียงอย่างเดียว ให้ในคนไข้ที่มี ER positive โดย Tamoxifen สามารถใช้ได้ทั้งกับคนไข้ premenopausal และ postmenopausal ส่วน aromatase inhibitor แนะนำให้ใช้ในกลุ่ม postmenopausal โดยเฉพาะในคนไข้ที่อายุน้อยกว่า 60 ปี หรือคนไข้ที่มีความเสี่ยงในการเกิด thromboembolism⁷

Surveillance and Follow-Up

แนะนำให้มีการตรวจติดตามอาการ โดยการซักประวัติและการตรวจร่างกายทุกๆ 6-12 เดือน เป็นเวลานาน 5 ปี ตรวจ mammogram ทุก 12 เดือน สำหรับคนไข้ที่ได้รับการรักษาโดย hormonal therapy ควรมีการเฝ้าระวังการเกิด endometrial cancer, retinopathy and cataract, ตรวจ bone mineral density, thromboembolic disease และ stroke⁷

สรุป

มะเร็งเต้านม DCIS เป็นมะเร็งเต้านมชนิดไม่ลุกลาม มีลักษณะที่หลากหลาย ซึ่งมีความรุนแรงและพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน ทำให้มีแนวทางการรักษาที่แตกต่างกัน จากการพัฒนาของ mammogram ในปัจจุบันทำให้มีโอกาสตรวจเจอโรคได้เยอะขึ้น

Reference

1. Siziopikou, K. (2013). Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 137(4): 462-466
2. Groen, E., Elshof, L., Visser, L., Rutgers, E., Winter-Warnars, H., Lips, E. and Wesseling, J. (2017). Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *The Breast*, 31: 274-283
3. Wapnir, I., Dignam, J., Fisher, B., Mamounas, E., Anderson, S., Julian, T., Land, S., Margolese, R., Swain, S., Costantino, J. and Wolmark, N. (2011). Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 103(6): 478-488
4. Lo, A., Truong, P., Wai, E., Nichol, A., Weir, L., Speers, C., Hayes, M., Baliski, C. and Tyldesley, S. (2015). Population-based analysis of the impact and generalizability of the NSABP-B24 study on endocrine therapy for patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Oncology*, 26(9): 1898-1903
5. Margolese, R., Cecchini, R., Julian, T., Ganz, P., Costantino, J., Vallow, L., Albain, K., Whitworth, P., Cianfrocca, M., Brufsky, A., Gross, H., Soori, G., Hopkins, J., Fehrenbacher, L., Sturtz, K., Wozniak, T., Seay, T., Mamounas, E. and Wolmark, N. (2016). Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*, 387(10021): 849-856

6. Allred, D., Wu, Y., Mao, S., Nagtegaal, I., Lee, S., Perou, C., Mohsin, S., O'Connell, P., Tsimelzon, A. and Medina, D. (2008). Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clinical Cancer Research*, 14(2): 370-378
7. Giordano, S., Elias, A. and Gradishar, W. (2018). NCCN Guidelines updates: Breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(5S): 605-610
8. D'Orsi, C. (2010). Imaging for the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *JNCI Monographs*, 2010(41): 214-217
9. Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., Harms, S., Leach, M., Lehman, C., Morris, E., Pisano, E., Schnall, M., Sener, S., Smith, R., Warner, E., Yaffe, M., Andrews, K. and Russell, C. (2007). American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 57(2): 75-89
10. Wärnberg, F., Garmo, H., Emdin, S., Hedberg, V., Adwall, L., Sandelin, K., Ringberg, A., Karlsson, P., Arnesson, L., Anderson, H., Jirstrom, K. and Holmberg, L. (2014). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 Years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 32(32): 3613-3618
11. Donker, M., Litière, S., Werutsky, G., Julien, J., Fentiman, I., Agresti, R., Rouanet, P., de Lara, C., Bartelink, H., Duez, N., Rutgers, E. and Bijker, N. (2013). Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-Year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 31(32): 4054-4059
12. Holland, R., Schuurmans Stekhoven, J., Hendriks, J., Verbeek, A. and Mravunac, M. (1990). Extent, distribution, and mammographic/ histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *The Lancet*, 335(8688): 519-522
13. Fisher, E. (1986). Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Plastic and Reconstructive Surgery*, 78(4): 547
14. Virnig, B., Tuttle, T., Shamliyan, T. and Kane, R. (2010). Ductal carcinoma in situ of the breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 102(3): 170-178
15. Hughes, L., Wang, M., Page, D., Gray, R., Solin, L., Davidson, N., Lowen, M., Ingle, J., Recht, A. and Wood, W. (2009). Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: A trial of the eastern cooperative oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 27(32): 5319-5324
16. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. (2010). *JNCI Monographs*, 2010(41): 162-177
17. Dunne, C., Burke, J., Morrow, M. and Kell, M. (2009). Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology*, 27(10): 1615-1620

18. Rudloff, U., Brogi, E., Reiner, A., Goldberg, J., Brockway, J., Wynveen, C., McCormick, B., Patil, S. and Van Zee, K. (2010). The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy. *Annals of Surgery*, 251(4): 583-591
19. Morrow, M., Van Zee, K., Solin, L., Houssami, N., Chavez-MacGregor, M., Harris, J., Horton, J., Hwang, S., Johnson, P., Marinovich, M., Schnitt, S., Wapnir, I. and Moran, M. (2016). 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. *Practical Radiation Oncology*, 6(5): 287-295
20. Lyman, G., Somerfield, M., Bosserman, L., Perkins, C., Weaver, D. and Giuliano, A. (2017). Sentinel lymph node biopsy for patients with early stage breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 35(5): 561-564