

Breast Cancer Expert Concensus Gallen 2007,2009,2011,2013

แพทย์สาขาต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นศัลยแพทย์ รังสีแพทย์ พยาธิแพทย์ นักระบาดวิทยาจะมีการประชุมเกี่ยวกับมะเร็งเต้านม ที่ เมือง Gallen ประเทศ สวิตเซอร์แลนด์ โดยจะมีการประชุมทุก 2 ปี ผลจากการประชุมจะใช้เป็นแนวทางในการรักษามะเร็งเต้านม เนื่องจากในต่างประเทศมักจะพบมะเร็งเต้านมใน Early state เพราะฉะนั้นแนวทางการรักษาจึงเป็นแนวทางสำหรับรักษา Early Breast Cancer หรือ Stage 1,2 สรุปผลจากการประชุมได้ดังนี้

1. Gallen 2007 ใช้ตัวแปร 8 ตัวแบ่งกลุ่มคนไข้มะเร็งเต้านม เป็น 3 กลุ่ม คือ Low risk , Intermediate risk , High risk
2. Gallen 2009 ใช้ตัวแปร 9 ตัว เพื่อที่จะกำหนดแนวทางการรักษาในกลุ่มที่ Estrogen Receptor + ve แต่ HER2 – ve ว่าจะให้ Endocrine Therapy alone หรือจะให้ chemo Therapy หรือ ให้ควบคู่กันทั้ง Endocrine + Chemo
3. Gallen 2011 ใช้ตัวแปร 4 ตัว ได้แก่ ER , PgR , HER2 , KI 67 เพื่อเป็นกลุ่มเป็น Luminal A ให้ Endocrine therapy อย่างเดียว , Luminal B (HER2 –ve) ให้ Endocrine + Chemo , Luminal B (HER2 +ve) ให้ Endocrine + Chemo +Anit HER2 และ กลุ่ม Triple negatvie ให้ Chemo อย่างเดียว
4. 13th St .Gallen International Breast Cancer Conference 2013 จัดขึ้นระหว่าง 13-16 March 2013 ผลการประชุม ยังไม่ได้สรุปออกมาเป็น Paper

ตารางที่ 1 ตัวแปรที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง หรือประเมินทางเลือกการรักษา Gallen 2007 , 2009 ,2011

ตัวแปรที่ใช้ในการพิจารณา	Expert Concensus Gallen		
	2007	2009	2011
1. จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่แพร่กระจาย	√	√	
2. ขนาดของก้อนมะเร็ง	√	√	
3. Grade ทาง Histology	√	√	
4. Peritumoral Vascular Invasion เป็นแบบ Extension	√	√	
5. ปริมาณของ Estrogen Receptor (ER),	√	√	√
6. ปริมาณของ Progesterone Receptor (PgR)	√	√	√
7. HER2 / neu gene Over Expression หรือ amplification	√		√
8. อายุผู้ป่วย	√		
9. Proliferation โดยพิจารณาจาก Ki67 - Labelling index		√	√
10. Patient preference คือการมีปัจจัยที่ต้องหลีกเลี่ยงผลแทรกซ้อนจาก Chemo		√	
11. Multigen Assays Score ว่าเป็นแบบ High , Intermediate หรือ low Score		√	

หมายเหตุ

- (1) HER2 / neu gene Over Expression ประเมินจาก HER2 Stain ถ้า 3 + หรือ Border line (2+) และ confirm ด้วย FISH หรือ CISH แล้วให้ผลบวก ถือว่า HER2 Gene Over Expression
- (2) KI 67 Labeling index ใช้ Cut off Point ถ้า < 14 % ถือว่า Low
- (3) การประเมินความเสี่ยงตาม Gallen 2007 หรือประเมินการรักษาในกลุ่ม ER +ve , HER2 –ve ตาม Gallen 2009 หรือประเมิน Subtype และแนวทางการรักษาตาม Sub Type ต่างๆ ตาม Gallen 2011 ได้เขียน Function เพื่อที่จะอำนวยความสะดวก โดยไม่ต้องจำหรือเปิดตาราง

สรุป Early Breast Cancer Expert Consensus St Gallen 2011

1. การวินิจฉัย Breast Cancer เท่านั้น จะทำให้แพทย์วางแผนการรักษาาก จึงเกิดแนวคิดที่จะแบ่งย่อยประเภทของ Breast Cancer เป็น Subtype เพื่อที่จะสามารถให้การรักษาที่เฉพาะเจาะจงสำหรับแต่ละ Subtype
2. การแบ่ง Subtype ของ Early Breast Cancer (Stage 1 ,2) โดยใช้ Immunohistochemistry ได้แก่ การมี Estrogen Receptor (ER) , Progesterone Receptor (PgR) , HER2 Gene , และ Ki 67 ซึ่งเป็นการดู Proliferation ของ Cancer ว่ามากน้อยเพียงใด ทำให้แบ่ง Sub Type ของ Breast Cancer และ แนวทางการรักษาได้ดังตาราง 2 ตารางที่ 2 ตัวแปรที่ใช้ในการแบ่ง Breast Cancer Subtype , Expert Consensus Gallen 2011

ที่	SubType	Immunohistochemistry				Treatment
		ER	PgR	HER2	KI 67	
1.	Luminal A	+ve	+/- ve	- ve	Low	Endocrine Therapy (ยกเว้นในราย high risk อาจต้อง combine chemo)
2.	Luminal B (HER2 -ve)	+ve	+/- ve	- ve	High	Endocrine + /- Chemo Therapy
3.	Luminal B (HER2 +ve)	+ve	+/- ve	+ ve	Low	Chemo + Anti HER2 + Endocrine
4.	Erb =B2 Over Expression	-ve	- ve	+ ve	Any	Chemo + Anti HER2
5.	Basal Like (Tripple -ve)	- ve	- ve	- ve		Chemo therapy

หมายเหตุ

1. KI 67 โดยกำหนด Cut off Point ที่ KI 67 <14 % ถือว่า Low
3. HER2 +ve หมายถึงการที่มี Erb B2 Over Expression โดย HER2 Receptor staining 3+ หรือในกรณีที่มี 2+ หรือ Borderline ให้ Confirm ด้วย FISH หรือ CISH ถ้า ผล +ve จะถือว่า HER2 +ve
4. Local Treatment ในรายที่เป็น Early Breast Cancer
 - 4.1. Axillary Surgery ถ้าผ่าตัด จะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยมาก Gallen 2011 แนะนำ ว่าทำ Lumpectomy อย่างเดียว โดยไม่จำเป็นต้องทำ Axillary Surgery ก็ได้ในกรณีที่
 - 4.1.1. Sentinel Node แล้ว -ve
 - 4.1.2. Clinical ไม่พบ Axillary node โต แต่จากการทำ Sentinel Node พบเพียง 1 Node (Micrometastases
 - 4.1.3. Gallen 2011 ยังยอมรับกรณีที่ Clinical ไม่พบ Axillary Node แต่มี Macrometastases (Sentinel node พบ +ve 1-2 Node) สามารถ Lumpectomy ตามด้วย Tangential whole breast irradiation โดยไม่ทำ Axillary surgery ก็ได้
 - 4.2. Radiation Therapy
 - 4.2.1. ถ้าพบ Extensive vascular invasion ให้ทำ accelerated whole breast therapy.
 - 4.2.2. จากการศึกษพบว่า Intraoperative radiotherapy ให้ผลใกล้เคียงกับ Conventional whole breast irradiation.
 - 4.2.3. Post Mastectomy Radiation กระทำเมื่อ
 - 4.2.3.1. ถ้ามี sentinel node +ve $\geq$ 4 nodes

4.2.3.2. อายุ < 45 ปีที่มี Sentinel node +ve 1-3 nodes

4.2.3.3. ทุกอายุที่มี Sentinel node +ve 1-3 nodes ร่วมกับมี Vascular invasion ≥ 2 blocks

4.2.4. DCIS หลังจาก Excision แล้ว แนะนำให้ทำ Radiation ยกเว้นในผู้สูงอายุ หรือ Low grade Low risk DCIS

4.2.5. Partial Breast Irradiation (PBI) ให้ใช้ได้ในกรณีผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี

5. Endocrine Therapy

5.1. Premenopausal .ให้ใช้

5.1.1. Tamoxifen alone นิยมใช้มากที่สุด หรือ

5.1.2. Tamoxifen + Ovarian Function Suppression ถ้ามีข้อบ่งชี้

5.1.3. ถ้าไม่สามารถให้ Tamoxifen ได้ ให้ใช้ Ovarian Function Suppression แทน หรือจะใช้ Ovarian Function Suppression ร่วมกับ Aromatase inhibition ถ้ามีข้อบ่งชี้ก็ได้

5.2. Post Menopausal

5.2.1. Aromatase inhibitor แนะนำให้ใช้ โดยต้องแน่ใจว่าเป็น Post menopausal ทั้งทางด้าน clinical หรือ biochemical ในรายที่ให้ Aromatase inhibitor โดยจะให้ประมาณ 5 ปีแล้วหยุดให้ ยกเว้นกรณีดังต่อไปนี้ ถ้าสามารถให้เกิน 5 ปี ได้แก่

5.2.1.1. มี Node involvement

5.2.1.2. ผู้หญิงที่หมดประจำเดือนเร็ว (หมดประจำเดือนก่อนอายุ 55 ปี)

5.2.2. กรณีที่ไม่สามารถใช้ Aromatase inhibitor ได้ แนะนำให้ใช้ Tamoxifen

6. Chemotherapy

6.1. Luminal A ไม่ค่อย Response ต่อ Chemo ให้ใช้ Endocrine therapy

6.2. Luminal B Response ต่อ chemo แนะนำในกลุ่ม Anthacycline & Taxane

6.3. Triple negative แนะนำ Anthacycline & Taxane ร่วมกับ alkylating agent เช่น cyclophosphamide

6.4. ไม่แนะนำให้ใช้ cisplatin และ carboplatin เป็น Routine

6.5. Trastuzumab แนะนำให้ใช้ในกลุ่ม HER2 Over expression โดย

6.5.1. ใช้ประมาณ 1 ปี ถ้าจะใช้เกิน 1 ปี ในกลุ่ม pT1b แต่ไม่แนะนำในกลุ่ม pT1a pTN0

6.5.2. ใช้ Trastuzumab ร่วมกับ chemo therapy

7. Other Issues

7.1. Gene ที่สัมพันธ์กับ Breast Cancer นอกจาก BRCA1 และ BRCA2 แล้วยังมี TP53, PTEN ,CDH1

7.2. Host Factors & Cancer risk พบว่า Obesity & Hyperinsulinemia นอกจากจะ increase risk of breast cancer แล้วยัง increase risk of recurrent from breast cancer ด้วย จากการศึกษาพบว่า คนไข้ DM ที่ได้ metformin มีโอกาสเป็นมะเร็งต่ำกว่า คนไข้ DM ที่ไม่ได้ Metformin

7.3. การรักษาด้วย Vitamin E , A ,Carotene ใน Breast cancer จะเพิ่ม mortality rate

St Gallen International breast cancer conference ครั้งที่ 13-16 (2013-2019)

St.Gallen เป็นการประชุม เพื่อกำหนด Expert Consensus เกี่ยวกับการรักษามะเร็งระยะเริ่มแรก (Early breast Cancer Treatment) ซึ่งเนื้อหาในการประชุมครั้งที่ 13-16 นั้นจะใช้เสียง vote จาก expert panelists โดยเฉพาะในประเด็น Controversy ต่างๆ ว่าเห็นด้วย (yes) ไม่เห็นด้วย (No) หรือไม่มีความเห็น (Abstain) โดยสาระของการประชุมครั้งที่ 13-16 นั้นไม่แตกต่างกันมาก จึงขอนำสรุปการประชุมครั้งที่ 13 (2013) พอเป็นสังเขปดังนี้ (เมื่อเวลาผ่านไปผลการสรุปจะแตกต่างกันได้ เพื่อมีข้อมูลสนับสนุนใหม่ เพราะฉะนั้นให้ติดตาม Gallen Conference ครั้งที่ล่าสุดเป็นเกณฑ์)

1. การพิจารณาประเภทและชนิดของการรักษา ขึ้นกับ
 - 1.1. tumor biology บอกโอกาสของการตอบสนองต่อการรักษา
 - 1.2. tumor size ,Lymph node involvement บอกประโยชน์ที่คาดหวังจะได้รับจากการรักษา
 - 1.3. patient preference
2. การผ่าตัดใน Early breast Cancer ให้ Conservative Breast Therapy (CBT) นั้นไม่มี absolute contraindication มีแต่ relative contraindication ได้แก่
 - 2.1.1. ไม่สามารถฉายแสงหลังการผ่าตัดแบบ CBT
 - 2.1.2. อายุน้อยกว่า 35-40 ปี
 - 2.1.3. มีก้อนมะเร็งหลายก้อนที่เต้านม
 - 2.1.4. ตำแหน่งของก้อนมะเร็งเต้านมอยู่ใกล้หัวนม
 - 2.1.5. มีเส้นเลือดขยายเข้าไปในก้อนมะเร็ง (Extensive vascular tumor invasion.)
 - 2.1.6. Extensive intraductal component and lobular history
 - 2.2. การผ่าตัดก้อนมะเร็งเต้านมออกมานั้น ระยะห่างของก้อนมะเร็งระยะห่างจากขอบที่เป็นเนื้อดี (margin free) ส่วนใหญ่ vote ว่าระยะห่างควรไม่ต่ำกว่า 2 มม (มากกว่าที่ตอบว่า No ink คือระยะห่างจากขอบให้มากที่สุด)
 - 2.3. จะทำการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (CBT) ร่วมกับการเจาะต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (Axillary resection หรือ AD) เมื่อมีข้อบ่งชี้ ดังนี้
 - 2.3.1. ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองจากการตรวจร่างกาย (Clinical apparent LN (cN1))
 - 2.3.2. พบเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองที่ผ่า Sentinel ออกมา >= 3 ต่อมน้ำเหลือง (+ve SN)
3. การฉายแสงในมะเร็งเต้านมระยะแรก (Radiation)
 - 3.1. วิธีการฉายแสงที่ถือเป็นมาตรฐาน (Standard) คือ Hypofractionate (short course) irradiation การทำ exclusive intraoperative หรือ partial breast นั้นไม่ได้ถือเป็น standard
 - 3.2. การฉายแสงบริเวณผนังทรวงอก หรือที่ต่อมน้ำเหลืองเฉพาะที่ (Thoracic wall and regional LN) กรณีที่
 - 3.2.1. Sentinel Lymph node พบเซลล์มะเร็งเต้านม >= 4 ต่อมน้ำเหลือง (+ve SN >=4 LN)
 - 3.2.2. ถ้าพบเซลล์มะเร็ง 1-3 node แล้ว จะทำ thoraci radiation ในกรณีที่
 - 3.2.2.1. ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่
 - 3.2.2.2. พยาธิวิทยาของเซลล์มะเร็งเต้านมเป็นแบบไม่ดี (unfavorable tumor biology)

3.2.2.3. เป็นมะเร็งเต้านมเมื่ออายุน้อยกว่า 40 ปี

3.2.3. การฉายแสงภายหลังการผ่าตัด (Post mastectomy radio therapy หรือ PMRT) นั้นจะใช้ LN

involment เป็นเกณฑ์ โดยปัจจัยอื่นๆไม่ได้มีผลต่อการตัดสินใจทำ PMRT เช่น tumor biology หรือ

HER2 สรุป จะทำ PMRT เมื่อ

3.2.4. CBT with SN+ve

3.2.5. Tumor size >5 cm (pT3) หรือ Extend ติด chest wall (pT4) (p=patho ,c=clinical)

4. Pathology (ดูเรื่องการแบ่ง Lumina ในการประชุมครั้งที่ 12 (2011)

4.1. Lumina A ใช้ Endocrine จะพิจารณาให้ Chemo ในรายที่ high risk

4.2. Lumina B ใช้ Chemo ตามด้วย Endocrine

5. Endocrine

5.1. Pre menopause ใช้ Tamoxifen เป็น Standard

5.2. Post menopause ใช้ Tamoxifen +AI หรือ Tamoxifen alone ในผู้สูงอายุ , คนที่ Tolerate ต่ำ AI ไม่ไหว , Osteoporosis, or low relapse risk (small tumor, NO, Grade 1,2)

6. Chemo therapy ใน Early Breast Cancer

6.1. indication

6.1.1. High grade (G3)

6.1.2. Increase Ki-67 2011 cut off point 14% (การประชุมก่อนหน้านี้ใช้ 14% แต่ การประชุมในปี 2013 ขยับสูงขึ้นเป็น 20%)

6.1.3. Low ER expression.

6.1.4. Triple negative

6.2. Lumina A ให้ endocrine เป็น standard จะให้ Chemo ในรายที่ high risk โดยให้ less intensive regimen เช่น 4xAC+ (6xCMF หรือ 4xTC)

6.3. Lumina B ใช้ chemo ในกลุ่ม anthracycline and taxane base อย่างน้อย 6 cycles

6.4. Triple negative Breast Cancer (TNBC) ใช้ anthracycline and taxane base